

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Utilidad de la ecocardiografía 3D en la evaluación de la
calcificación de la válvula aórtica como predictor de
insuficiencia tras el implante valvular aórtico transcathéter**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Carmen Inés Granada Pérez

DIRECTORES

Miguel Ángel García Fernández

Ricardo Ronderos

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



Utilidad de la ecocardiografía 3D en la evaluación
de la calcificación de la válvula aórtica como predictor
de insuficiencia tras el implante valvular aórtico transcathéter

Programa de Doctorado Ciencias Biomédicas
Departamento de Medicina

Autor:

Carmen Inés Granada Pérez

Directores:

Miguel Ángel García Fernández
Ricardo Ronderos

Madrid, 2017

Carmen Inés Granada Pérez

UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA 3D EN LA EVALUACIÓN DE LA CALCIFICACIÓN DE LA VÁLVULA AÓRTICA COMO PREDICTOR DE INSUFICIENCIA TRAS EL IMPLANTE VALVULAR AÓRTICO TRANSCATÉTER



Universidad Complutense de Madrid.
Facultad de Medicina.

Programa de Doctorado Ciencias Biomédicas.
Departamento de Medicina.

Madrid, 2017.

Carmen Inés Granada Pérez

UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA 3D EN LA EVALUACIÓN DE LA CALCIFICACIÓN DE LA VÁLVULA AÓRTICA COMO PREDICTOR DE INSUFICIENCIA TRAS EL IMPLANTE VALVULAR AÓRTICO TRANSCATÉTER



Universidad Complutense de Madrid.
Facultad de Medicina.

Programa de Doctorado Ciencias Biomédicas.
Departamento de Medicina.

Directores

Miguel Ángel García Fernández / Ricardo Ronderos.

Madrid, 2017.

A Miguel Ángel y Ricardo por enseñarme el camino de lo que me apasiona,

A mi madre y hermano por acompañarme siempre,

A Pablo por hacerme creer que es posible.

ABREVIATURAS

Accidente isquémico transitorio (**AIT**)

American Society of Echocardiography (**ASE**)

Área valvular aórtica (**AVA**)

Cirugía de sustitución valvular aórtica (**CSVA**)

Calcio (**Ca**)

Estenosis aórtica (**EA**)

Ecocardiografía tridimensional (**E3D**)

Ecocardiografía bidimensional (**E2D**)

Ecocardiografía transesofágica 3D (**ETE 3D**)

European Association of Echocardiography (**EAE**)

European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (**EuroSCORE II**)

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (**FEy**)

French (**Fr**)

Implante valvular aórtico transcáteter (**TAVI**)

Insuficiencia aórtica (**IAo**)

Presión sistólica pulmonar (**PSAP**)

Región coronariana derecha (**CD**)

Región coronariana izquierda (**CI**)

Región no coronariana (**NC**)

Society of Thoracic Surgeons Score (**STS**)

Tomografía computarizada multidetector (**TCMD**)

Transfemoral (**TF**)

Tracto de salida de ventrículo izquierdo (**TSVI**)

Unidades Agatston (**UA**)

Ventrículo izquierdo (**VI**)

Valve Academic Research Consortium (**VARC-2**)

ÍNDICE

- 0. **Resumen | 17**
- 1. **Epidemiología de la estenosis aórtica degenerativa del adulto:
Dimensión del problema | 31**
- 2. **Historia natural de la estenosis aórtica degenerativa | 33**
- 3. **Diagnóstico por imagen de la estenosis aórtica grave | 34**
 - 3.1 Ecocardiografía 2D | **34**
 - 3.2 Ecocardiografía 3D | **36**
 - 3.3 Tomografía computarizada multidetector (TCMD) | **37**
 - 3.4 Resonancia magnética cardiaca | **38**
- 4. **Tratamiento convencional de la estenosis aórtica grave | 39**
 - 4.1 Cirugía de sustitución valvular aórtica | **39**
 - 4.2 Valvuloplastia con balón | **41**
- 5. **Tratamiento mediante implante transcáteter valvular aórtico de la
estenosis aórtica grave: Indicaciones actuales | 42**
 - 5.1 Selección de pacientes: Heart Team | **43**
 - 5.2 Recomendaciones de las sociedades científicas. ¿En qué se basan las guías? | **44**
 - 5.3 Un futuro no tan lejano: Indicación en pacientes de riesgo intermedio y bajo | **47**

6.	Planificación y manejo durante el TAVI 47
6.1	Descripción de los dispositivos 49
	Válvula autoexpandible CoreValve® (Medtronic)
	Válvula JenaValve™ (JenaValve Technology GmbH, Munich Alemania)
	Otros dispositivos
6.2	Vías de acceso vascular 55
	Abordaje transfemoral retrógrado
	Abordaje transapical anterógrado
	Abordaje transaórtico
6.3	Medición del anillo aórtico y predicción del plano de implantación 57
6.4	Utilidad de las técnicas de imagen durante el implante 62
7.	Resultados y complicaciones del TAVI 65
8.	Insuficiencia aórtica residual tras el TAVI y su relación con la calcificación valvular 66
9.	Hipótesis 74
10.	Objetivo 75
10.1	Objetivo General 75
10.2	Objetivos específicos 75
11.	Material y Métodos 76
11.1	Selección de la muestra de pacientes y secuencia de técnicas de imagen utilizadas 76
11.2	Ecocardiografía previa al procedimiento 78

- 11.3 Tomografía computarizada multidetector previa al procedimiento: medición del tamaño del anillo y análisis de la calcificación aórtica | **78**
- 11.4 Procedimiento: Implante valvular aórtico transcatóter | **81**
 - 11.4.1 TAVI guiado por ecocardiografía transesofágica 3D | **82**
 - 11.4.2 Análisis de la calcificación del complejo valvular aórtico mediante ETE 3D | **83**
 - 11.4.3 Localización y cuantificación de la insuficiencia aórtica | **84**
- 11.5 Seguimiento a corto y mediano plazo | **85**
- 11.6 Análisis estadístico | **86**

12. Resultados | 89

- 12.1 Características basales de la población y del procedimiento | **89**
- 12.2 Distribución de la calcificación medida mediante TCMD y su relación con la presencia de insuficiencia aórtica y necesidad de sobredilatación | **94**
 - Otras variables medidas por TCMD | **99**
- 12.3 Distribución de la calcificación medida mediante la escala ETE 3D en vivo y su relación con la presencia de insuficiencia aórtica y necesidad de sobredilatación | **99**
- 12.4 Verificación de la Escala ETE 3D en vivo con respecto a TCMD | **103**
- 12.5 Análisis de la insuficiencia aórtica residual y su relación con la calcificación | **105**
- 12.6 Reproducibilidad de las medidas: Variabilidad interobservador | **109**
- 12.7 Predictores de insuficiencia aórtica residual significativa y necesidad de postdilatación | **112**
- 12.8 Seguimiento | **115**

13. Discusión | 125

- 13.1 Población del estudio y resultados del procedimiento | **125**

13. Discusión | 125

13.2 Estudios previos sobre la relación entre calcificación aórtica y la presencia de IAo en pacientes sometidos a TAVI | **127**

13.3 Principales hallazgos | **129**

13.4 Originalidad del estudio e importancia clínica | **134**

13.5 Limitaciones | **136**

14. Conclusiones | 139

15. Bibliografía | 141

16. Anexo estadístico | 159

RESUMEN

UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA 3D EN LA EVALUACIÓN DE LA CALCIFICACIÓN DE LA VÁLVULA AÓRTICA COMO PREDICTOR DE INSUFICIENCIA TRAS EL IMPLANTE VALVULAR AÓRTICO TRANSCATÉTER

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) es la valvulopatía adquirida más frecuente en mayores de 75 años. Una vez que aparecen los síntomas la supervivencia disminuye rápidamente si no se reemplaza la válvula, por lo que es la primera causa de cirugía valvular en el adulto.

El implante valvular aórtico transcatheter (TAVI) ha demostrado ser útil en los pacientes con EA grave de alto riesgo quirúrgico o inoperables. Dado los excelentes resultados que se están consiguiendo tras las mejoras tecnológicas de las prótesis, la correcta monitorización del procedimiento mediante técnicas de imagen y la superación de las curvas de aprendizaje de los operadores la indicación tiende a ampliarse a pacientes de menor riesgo quirúrgico.

Sin embargo, la insuficiencia aórtica (IAo) paravalvular sigue siendo una importante complicación del procedimiento que se asocia a una mayor mortalidad. Las intervenciones para corregir esta complicación (postdilatación o válvula en válvula-

la) también se asocian a peor pronóstico.

La IAo suele producirse por un incorrecto acople de la prótesis sobre el aparato valvular, que puede deberse a una selección inadecuada del tamaño valvular, a una liberación de la prótesis en una posición subóptima, o a una mala expansión del dispositivo por calcificación de la raíz aórtica.

En los últimos años, se ha trabajado mucho en mejorar los diseños valvulares y los métodos de medición del tamaño del anillo aórtico sin embargo disminuir el riesgo de expansión asimétrica de la prótesis debido a la excesiva calcificación valvular sigue siendo un auténtico desafío.

El impacto directo de las características y localización de la calcificación valvular aórtica y del entorno en que queda implantada la prótesis sobre la gravedad y localización de la IAo paravalvular no es bien conocido y existe información contradictoria.

OBJETIVOS

El objetivo del estudio es analizar mediante ecocardiografía transesofágica 3D la localización y las características anatómicas de la calcificación del complejo valvular aórtico que se asocian a la presencia de insuficiencia aórtica paravalvular y a la necesidad de postdilatación tras el TAVI con válvula auto-expandible.

MÉTODOS

Se analizaron 85 pacientes con EA grave sintomática que fueron sometidos a TAVI, entre enero del 2013 y julio del 2016, tras ser evaluados por el Heart Team. Las válvulas utilizadas fueron la CoreValve® (Medtronic) o la JenaValve™ (JenaValve

Technology GmbH) según si la vía de acceso era transfemoral o transapical respectivamente.

Previamente al implante se midió el volumen de calcio mediante angiotomografía computarizada multislice con contraste ev (TCMD) en tres regiones: tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), anillo aórtico y porción sinusal. A su vez se midió en los sectores correspondientes a la valva coronariana derecha, coronariana izquierdo y no coronariana. La asimetría se evaluó mediante la diferencia de los volúmenes de calcio de los diferentes sectores de cada región.

Intraprocedimiento, la severidad de la calcificación se midió mediante ecocardiografía transesofágica 3D live según una escala visual semicuantitativa con un rango de 1 a 4 en las mismas zonas de interés antes mencionadas. La severidad de la IAo se evaluó de forma semicuantitativa según el porcentaje de extensión de la señal Doppler en la circunferencia del anillo y mediante medición área de la vena contracta mediante ETE Doppler 3D. Insuficiencia aórtica significativa se definió como aquella al menos moderada. Se hizo un seguimiento con ecocardiografía transtorácica 2D a los seis meses y al máximo seguimiento posible (mediana 12 meses).

RESULTADOS

La media del volumen total de calcio (Ca) fue de 968.5 [Símbolo] 833.3 mm³. El volumen de Ca total fue significativamente mayor en el grupo con IAo moderada (media 2392 ± DE 296 mm³ vs 618 ± 465 mm³) y en el grupo con necesidad de postdilatación (media 1946 ± DE 622 mm³ vs 496 ± 395 mm³). Así mismo, el volumen de Ca fue significativamente mayor en el grupo con IAo significativa (media Ca TSVI 192 ± DE 40 mm³ vs 5 ± 13.7 mm³, media Ca anillo total 730mm³ ± DE

190 mm³ vs 164 ± 154 mm³ y media Ca porción sinusal 1497mm³ ± DE 355 vs 447 ± 325 mm³) y con necesidad de PD (media Ca TSVI 127 mm³ ± DE 89 mm³ vs 0.8 ± 4.5mm³ , media Ca anillo total 596 mm³ ± DE 234 mm³ vs 121 mm³ ± 121 mm³ y media Ca porción sinusal 1239 mm³ ± DE 444 vs 373 mm³ ± 289 mm³) para todas las localizaciones estudiadas en comparación con el grupo sin IAo significativa y sin necesidad de PD. El grupo de pacientes sin IAo y que no necesitaron PD presentaron distribuciones de calcio más homogéneas tanto a nivel del aparato valvular/subvalvular como interseno. En nuestra población un volumen de calcio total >1807 mm³ fue predictor de IAo significativa con sensibilidad y especificidad 100 % (AUC de ROC 1; p < 0.01) y un volumen de calcio total de 1022 mm³ fue predictor de necesidad de PD con una sensibilidad de 96% y especificidad del 91% (AUC de ROC 0.9; p <0.01).

La correlación entre la calcificación medida por ETE 3D y TCMD fue muy alta para todas las regiones (r>0.9) y alta para el TSVI (r=0.814). El 82% de los pacientes con IAo significativa tenían el orificio de regurgitación en la zona de máxima calcificación (p=0.01).

Los pacientes con IAo significativa presentaron más complicaciones intrahospitalarias (82.4% vs 16.7%) y mayor tasa de reingreso en el primer mes (76.5% vs 7.6%). Así mismo en el grupo que requirió PD se observaron mayores complicaciones intrahospitalarias (77.8 % vs 7.1%), mayor reingreso en el primer mes (55.6% vs 5.4%) y mayor tasa de eventos cerebrovasculares en su mayoría accidente isquémico transitorio agudo (33.3% vs 1.8%).

Durante la mediana de seguimiento de 12 meses, la gravedad de la IAo residual, la presión sistólica pulmonar (media 38 ± DE 11.3 vs 38.7 ±12.9; p=0,2109) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (media 54.9 ± 11.4 vs 55 ± 9.2

$p=0,5886$) se mantuvieron estables. Tampoco hubo casos de falla estructural durante el seguimiento en ninguno de los grupos

CONCLUSIONES

La ETE 3D en tiempo real permite analizar la calcificación del CVA de los pacientes en los que se realiza el TAVI con válvula auto-expandible de forma precisa y reproducible. La cantidad, distribución y localización de la calcificación tanto valvular como subvalvular, se correlaciona con la presencia y con la localización de la IAo significativa después del TAVI así con la necesidad de postdilatación. Clínicamente los pacientes con IAo significativa y necesidad de PD tuvieron más complicaciones intrahospitalarias y necesidad de reingreso en el primer mes sin embargo la función protésica se mantuvo estable durante el seguimiento.

ABSTRACT

THREE-DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY FOR THE EVALUATION OF AORTIC VALVE CALCIFICATION AS A PREDICTOR OF AORTIC REGURGITATION AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION

INTRODUCTION

Aortic valve stenosis (AS) is the most common valve disease in patients over 75 years of age. Aortic valve replacement is recommended once symptoms develop because survival decreases rapidly, constituting the leading cause of valve surgery in adults.

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has proved to be useful in high-risk or inoperable patients with severe AS. Due to the better results achieved with technological improvements made to the valve prostheses, the correct use of cardiac imaging techniques in intraprocedural monitoring and the overcoming of the learning curve, the indication tends to expand so as to include patients with lower surgical risk.

However, paravalvular aortic regurgitation (AR) is still a serious complication of TAVI and is associated with greater mortality . Interventions to reduce paravalvular regurgitation (post-dilation [PD] and transcatheter valve-in-valve therapy) are also associated with adverse outcomes.

AR is the result of incomplete apposition of the prosthesis to the aortic valve apparatus due to inadequate selection of the prosthesis size, malposition of the prosthesis or calcification of the aortic root that may preclude the expansion of the prosthesis.

Over the past years, efforts have been made to improve the prosthesis designs and the methods to measure the size of the aortic annulus; however, reducing the risk of asymmetrical expansion of the prosthesis due to severe valve calcification is still a real challenge.

The direct impact of the characteristics and localizations of the aortic valve complex calcifications where the prosthesis is implanted on the severity and location of paravalvular AR has not been understood yet and remains controversial.

OBJECTIVES

The aim of this study is to analyze the anatomical characteristics and localization of aortic valve complex calcifications associated with paravalvular AR and the need of PD after TAVI with self-expanding aortic valve prosthesis.

METHODS

Eighty-five patients with severe symptomatic AS previously evaluated by the Heart Team underwent TAVI between January 2013 and July 2016. The procedures were performed using the CoreValve® (Medtronic) via the transfemoral access or the JenaValve™ (JenaValve Technology GmbH) with the transapical approach.

Before the procedure, calcium volume scoring was calculated in three regions -the left ventricular outflow tract (LVOT), the aortic annulus and the sinotubular junction- using contrast-enhanced multi-detector row computed tomography (MDCT). Aortic valve calcification was quantified in the sectors corresponding to the right coronary cusp, left coronary cusp and non-coronary cusp. Asymmetry was assessed using the difference in the volume scores between the different sectors for each region.

During the procedure, the severity of aortic calcification was measured using live three-dimensional transesophageal echocardiography (3D-TEE) and was graded according to a semi-quantitative visual scale from 1 to 4 in the same regions of interest previously mentioned. The severity of AR was evaluated in a semi-quantitative scale according to the percentage of the circumferential extent of the Doppler signal and by measuring the vena contracta area with 3D- TEE. Significant AR was defined as at least moderate aortic regurgitation. All the patients underwent two-dimensional transthoracic echocardiography at 6 months and were followed-up for a median of 12 months.

RESULTS

Mean age was 82.8 ± 4.4 years. A Medtronic CoreValve® was implanted via trans-femoral approach to most of the patients (84%). The surgical risk estimated by the STS score was $10.6 \pm 3.6\%$. Frailty was higher in the group with significant AR (35.3% vs. 14.5 %; $p = 0.04$). The VARC-2 composite endpoint of device success was achieved in 68 patients (79.8%).

Mean total calcium volume was 968.5 ± 833.3 mm³. Total calcium volume was significantly higher in the group with moderate AR (mean $2392 \pm$ SD 296 mm³ vs. 618 ± 465 mm³) and in patients needing post-dilation (mean $1946 \pm$ SD 622 mm³ vs. 496 ± 395 mm³). Calcium volume was significantly greater in the group with significant AR (mean Ca in the LVOT $192 \pm$ SD 40 mm³ vs. 5 ± 13.7 mm³, mean total Ca in the aortic annulus $730 \text{ mm}^3 \pm$ SD 190 mm³ vs. 164 ± 154 mm³ and mean Ca in the sinotubular junction $1497 \text{ mm}^3 \pm$ SD 355 vs. 447 ± 325 mm³) and in need of PD (mean Ca in the LVOT $127 \text{ mm}^3 \pm$ SD 89 mm³ vs. 0.8 ± 4.5 mm³, mean total Ca in the aortic annulus $596 \text{ mm}^3 \pm$ SD 234 mm³ vs. $121 \text{ mm}^3 \pm 121$ mm³ and mean Ca in the sinotubular junction $1239 \text{ mm}^3 \pm$ SD 444 vs. $373 \text{ mm}^3 \pm 289$ mm³) for all the localizations analyzed, compared with the group without significant AR and with no need of PD. The distribution of calcium along the valvular/subvalvular apparatus and cusps was more homogeneous in the group of patients without AR and with no need of PD. In our population, a total calcium volume >1807 mm³ predicted significant AR with a sensitivity and a specificity of 100% (ROC AUC 1; $p < 0.01$), and a total

calcium volume of 1022 mm³ was a predictor of the need of PD with a sensitivity of 96% and a specificity of 91% (ROC AUC 0.9; $p < 0.01$).

The correlation between calcification measured by 3D-TEE and MDCT was very high for all the regions ($r > 0.9$) and was high for the LVOT ($r = 0.814$). In 82% of the patients with significant AR, the regurgitant orifice was in the area with a greater degree of calcification ($p = 0.01$).

Patients with significant AR presented higher rates of complications during hospitalization (82.4% vs. 16.7%) and were readmitted more frequently during the first month (76.5% vs 7.6%). The group that required PD presented higher rates of complications during hospitalization (77.8 % vs. 7.1%), of readmission during the first month (55.6% vs. 5.4%) and of cerebrovascular events, particularly transient ischemic attacks (33.3% vs. 1.8%).

During the median follow-up period of 12 months, the severity of the residual AR, pulmonary artery systolic pressure (mean $38 \pm \text{SD } 11.3$ vs. 38.7 ± 12.9 ; $p = 0.2109$) and ejection fraction (mean 54.9 ± 11.4 vs. 55 ± 9.2 $p = 0.5886$) remained stable. None of the patients presented structural valve failure during follow-up.

CONCLUSIONS

Three-dimensional TEE provides an accurate and reproducible assessment of aortic valve complex calcification in real time in patients undergoing TAVI with self-expandable prostheses. The amount, the distribution and the localization of valvular and subvalvular calcifications correlate with the presence and localization of significant AR after TAVI as well as with the need of PD. Patients with significant

AR and need of PD had a higher rate of complications during hospitalization and readmission during the first month; however, the prosthesis function remained stable during follow-up.

I. Epidemiología de la estenosis aórtica degenerativa del adulto: Dimensión del problema.

La estenosis aórtica (EA) es la patología valvular más común en la población adulta de Europa y América del Norte (1). En los países desarrollados, la etiología más frecuente es la degenerativa; con una prevalencia que aumenta con la edad y que oscila entre el 2-7% de la población mayor de 65 años (2,3). En España, aproximadamente un 7% de las personas mayores de 85 años tienen algún grado de estenosis aórtica (4). Es decir, según datos del Instituto Nacional Español de Estadística hay aproximadamente 1,5 millones de habitantes de más de 85 años de edad (5), por lo que se estima que 100.000 personas sufrirían la enfermedad.

1 | Etiología de las valvulopatías izquierdas

Etiología	Estenosis aórtica (%)	Insuficiencia aórtica (%)	Estenosis mitral (%)	Insuficiencia mitral (%)
Degenerativa	81,9	50,3	12,5	61,3
Reumática	11,2	15,2	85,4	14,2
Endocarditis	0,8	7,5	0,6	3,5
Inflamatoria	0,1	4,1	0,0	0,8
Congénita	5,4	15,2	0,6	4,8
Isquémica	0,0	0,0	0,0	7,3
Otras	0,6	7,7	0,9	8,1

La EA degenerativa es una enfermedad lentamente progresiva relacionada con arteriosclerosis, inflamación, factores hemodinámicos y calcificación (6). Se espera que su prevalencia siga creciendo en los próximos años debido al progresivo

aumento de la esperanza de vida. Por ejemplo, España ha ascendido en el listado de los 191 países que publican su esperanza de vida y ha pasado de ocupar el puesto 6 en 2013 al 5 en 2014. La esperanza vida en España es de 83,30 años (5). Argentina, ocupa el lugar 56 del ranking, con una esperanza de vida inferior, de 76,16 años pero también con una tendencia que ha ido aumentando en los últimos años.

Por lo tanto, nos encontramos ante una enfermedad de gran prevalencia debido al progresivo aumento de la esperanza de vida y que tiene un gran impacto a nivel personal, social y sanitario.

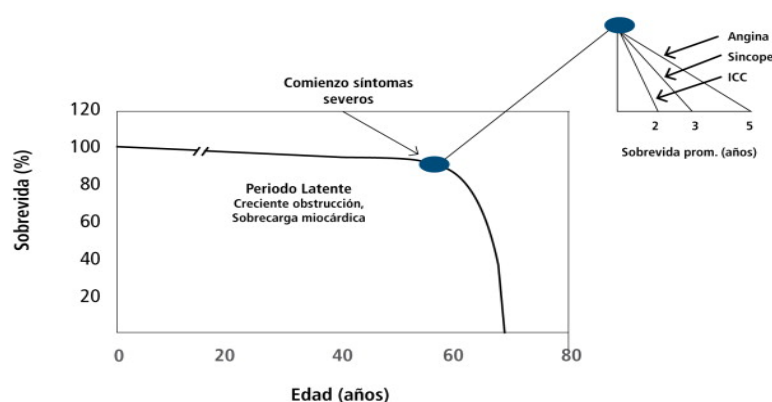
2. Historia natural de la estenosis aórtica degenerativa.

La EA degenerativa es una enfermedad crónica progresiva. Durante un largo periodo de latencia, los pacientes permanecen asintomáticos (7-10). La duración de la fase asintomática varía ampliamente de un sujeto a otro y ningún tratamiento médico la puede modificar (11).

Se sabe que la muerte súbita cardiaca es una frecuente causa de muerte entre los pacientes sintomáticos, pero sucede rara vez a los pacientes verdaderamente asintomáticos (< 1% anual), incluso en caso de EA grave (7-10).

Tan pronto como aparecen los síntomas, el pronóstico de la EA grave es pésimo, con tasas de supervivencia de sólo un 15-50% a los 5 años (10).

2 | Síntomas y sobrevida de estenosis aórtica



Los síntomas en pacientes con EA comienzan luego de un largo periodo de latencia y el pronóstico cambia bruscamente cuando aparece la angina, el síncope o la insuficiencia cardíaca. Típicamente aparece un engrosamiento progresivo y calcificación de la válvula aórtica o una progresiva disfunción miocárdica o ambas (7)

3. Diagnóstico por imagen de la estenosis aórtica grave.

3.1 Ecocardiografía 2D

Si bien la sospecha diagnóstica es mediante la clínica y la exploración física, la ecocardiografía Doppler es la herramienta diagnóstica clave. Nos sirve para confirmar la existencia y severidad de la EA, evaluar el grado de calcificación valvular, la función del VI y el grosor de la pared, detectar otras afecciones en válvulas y aorta asociadas y proporcionar información pronóstica.

La EA severa se define **(3)** por una velocidad del flujo aórtico > 4 m/s, un gradiente medio de presión transvalvular > 40 mmHg y un AVA calculada $< 1,0$ cm². Si el área de superficie corporal es baja, es necesario introducir una corrección por el área de superficie corporal, de tal manera que un AVA indexada $< 0,6$ cm²/m² indica una EA severa (1,11). No obstante, se dan situaciones en las que estos parámetros no son congruentes, lo que plantea un verdadero reto diagnóstico.

3 Criterios ecocardiográficos de la EA grave.	
Área valvular (cm ²)	< 1
Área valvular indexada (cm ² /m ² de SC)	$< 0,6$
Gradiente medio (mmHg)	> 40
Velocidad máxima del chorro (m/s)	$> 4,0$
Cociente de velocidad	$< 0,25$

Dentro de la EA grave existen dos entidades que merecen especial atención. Una es EA de bajo flujo y bajo gradiente clásica, que se caracteriza por la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), AVA $< 1,0$ cm², velocidad

aórtica < 4 m/s, gradiente medio < 40 mmHg e índice del volumen de eyección < 35 ml/m². En este subgrupo de pacientes, es de gran utilidad realizar una ecocardiografía de estrés con dobutamina para diferenciar entre una EA severa verdadera y una pseudoestenosis.

En una EA severa verdadera, el aumento del flujo se asocia a un incremento de los gradientes transvalvulares, al tiempo que el AVA se mantiene $< 1,0$ cm². Por el contrario, en la pseudoestenosis, el aumento de la contractilidad y el flujo del VI da lugar a un incremento del AVA $> 1,0$ cm², al tiempo que los gradientes transvalvulares se mantienen bajos.

La segunda entidad que hay que tener presente es la EA severa de bajo flujo y bajo gradiente paradójica que muestran un AVA $< 1,0$ cm², gradiente medio < 40 mmHg, índice de volumen de eyección del VI < 35 ml/m² y FEVI preservada (13-15). En este subgrupo de pacientes, el estado de bajo flujo se asocia a una cavidad del VI pequeña a causa de la intensa hipertrofia del VI.

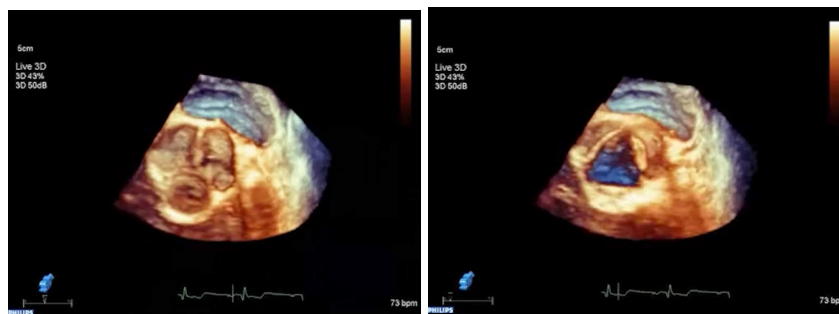
Habitualmente se utiliza la ecuación de continuidad para calcular el área valvular, sin embargo, sabemos que las mediciones de las variables incluidas en la fórmula a veces pueden ser erróneas. Por ejemplo, el área transversal del TSVI es uno de los parámetros clave. Con la ecocardiografía bidimensional, el área transversal del TSVI se obtiene tradicionalmente midiendo el diámetro del TSVI sagital en mesosístole en la proyección de eje largo paraesternal, asumiendo una geometría circular. Sin embargo, la presencia de una hipertrofia del septo interventricular basal o de calcificación, ambas típicas características que podemos encontrar en los pacientes ancianos, puede poner en riesgo la exactitud de este método, ya que el TSVI suele adquirir una forma elíptica (16).

3.2 Ecocardiografía 3D

La Ecocardiografía 3D (E3D) permite evaluar con gran detalle la estructura de la válvula y del aparato subvalvular aórtico, al igual que es capaz de medir de forma muy precisa el área valvular aórtica (17)

La visualización denominada “en primer plano o in face” es una característica exclusiva de la E3D imposible de obtener mediante ecocardiografía bidimensional (E2D) (4). El movimiento a través del plano de E2D del anillo aórtico durante el ciclo cardíaco, debido al movimiento de desplazamiento longitudinal del VI, a menudo dificulta la visualización adecuada del verdadero orificio de apertura de la válvula aórtica. Este problema no lo presenta la E3D, ya que la visualización en primer plano permite ver de forma completa todo el complejo valvular aórtico en movimiento a lo largo de todo el ciclo.

4 | Imágenes de vistas de la válvula aórtica en primer plano desde la perspectiva de la aorta en una adquisición de Zoom 3D en ecografía transesofágica.



A la derecha observamos las valvas de la válvula aórtica abierta, durante la sístole y a la izquierda las valvas cerradas durante la diástole.

La cuantificación del área aórtica se puede hacer mediante tres formas diferentes. La primera, realizando una planimetría del área anatómica en una imagen 3D

de eje corto de orificio de válvula aórtica.

La segunda mediante la cuantificación directa del área del TSVI que se aplicaría a la ecuación de continuidad. Según un trabajo reciente, mediante este método se podría reclasificar como casos de EA de gravedad moderada al 33% de los pacientes con EA severa de bajo gradiente y FEVI preservada (18).

La tercera forma de medir el AVA sería mediante el volumen sistólico obtenido, utilizando la detección semiautomática del borde endocárdico del VI, para calcular los volúmenes de fin de diástole y fin de sístole, que se introducirían en la ecuación de continuidad, en lugar de la estimación del volumen latido calculado por 2D (19).

La E3D también nos da información adicional con gran detalle sobre la relación espacial con las estructuras cardíacas vecinas, como el TSVI o el anillo mitral.

3.3 Tomografía computarizada multidetector (TCMD)

Esta técnica se ha convertido en una importante herramienta diagnóstica para la evaluación de la raíz aórtica, de la distribución del calcio y de la aorta ascendente; además permite evaluar la presencia de enfermedad coronaria y las dimensiones de las arterias periféricas, lo cual, como veremos más adelante, es necesario en la planificación del TAVI.

También la TCMD tiene aplicaciones en determinados subgrupos de EA. Se ha descrito que un 30–40% de los pacientes con una EA severa clásica, de bajo flujo y bajo gradiente, no muestran reserva contráctil en la ecocardiografía de estrés con dobutamina con dosis baja (20). En este grupo de pacientes específico, el uso de tomografía computarizada y la evaluación de la carga de calcificación de la VA

pueden ser útiles para estimar la gravedad de la EA. Una válvula aórtica con más de 1.274 unidades Agatston (UA) en las mujeres y 2.065 UA en los varones se asocian con mayor frecuencia a la EA severa (21). Por lo que la TCMD supone una herramienta adicional para evaluar estos pacientes.

3.4 Resonancia magnética cardiaca

Aunque el uso de la Resonancia magnética cardiaca (RMC) es excepcional en este contexto cabe destacar que puede ser útil para la detección y cuantificación de fibrosis miocárdica, y proporciona información pronóstica adicional sobre pacientes sintomáticos que no tienen enfermedad coronaria (1)

4. Tratamiento convencional de la estenosis aórtica grave.

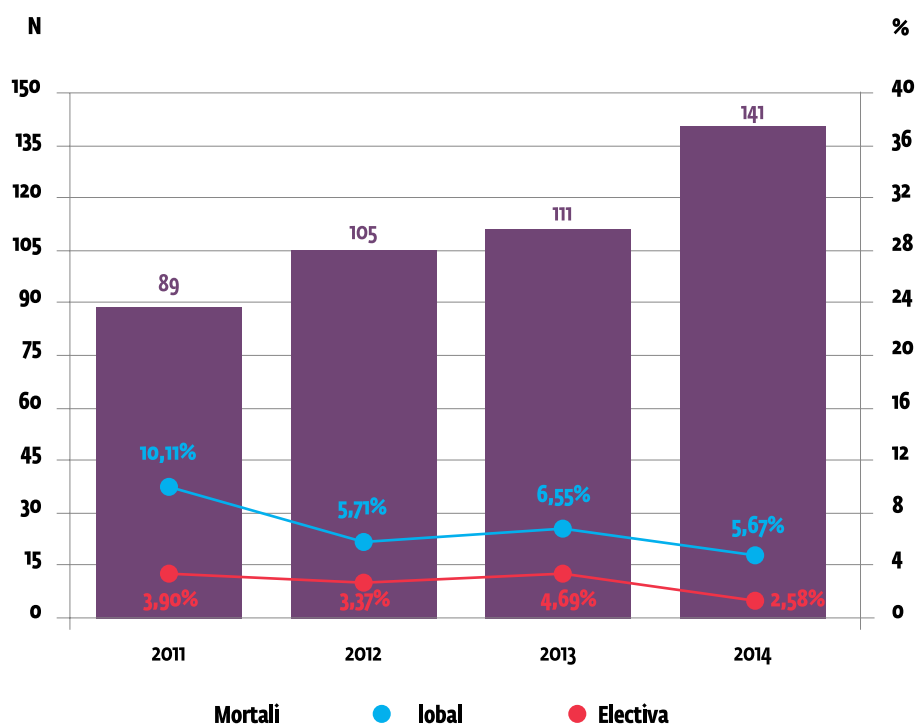
4.1 Cirugía de sustitución valvular aórtica

La cirugía de sustitución valvular aórtica (CSVA) consiguió por primera vez mejorar la supervivencia de los pacientes portadores de EAo grave sintomática, por lo que se convirtió en el tratamiento definitivo de la EA grave (22).

En las series actuales, la mortalidad operatoria de la SVA por EA es de un 1-3% en pacientes menores de 70 años y del 4-8% en pacientes seleccionados de edad más avanzada (23).

En el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires se realizan aproximadamente 700 cirugías por año desde hace 30 años, de las cuales un 25 % corresponden a CSVA. Los resultados de mortalidad son similares a los de otros centros a nivel mundial (5).

5 | Mortalidad de la CSVA en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.



Fuente de la base de datos del Servicio de cirugía cardíaca.

Por lo general, después de una CSVA realizada con éxito, los síntomas y la calidad de vida mejoran de forma significativa así como la supervivencia a largo plazo que, en los pacientes de edad más avanzada, puede acercarse a la de la población general del mismo grupo de edad. Incluso en pacientes seleccionados de más de 80 años se ha demostrado que la cirugía prolonga y mejora su vida (23). Por lo tanto, la edad por sí sola no debería considerarse una contraindicación para la cirugía.

Sin embargo, y a pesar de los más de 50 años de experiencia de la cirugía, se estima que más de un tercio de los candidatos a sustitución valvular quirúrgica no se operan (24). Las razones principales son que un porcentaje significativo de

pacientes ancianos asocian graves comorbilidades (hepatopatía, enfermedad coronaria concomitante, cirugía cardíaca previa, hipertensión pulmonar, disfunción ventricular derecha, aorta en porcelana, «tórax hostil») y no son candidatos a la cirugía por su elevado riesgo de muerte quirúrgica.

4.2 Valvuloplastia con balón

Su papel es muy limitado en adultos debido a que su eficacia es baja, la tasa de complicaciones es alta (> 10%) y la reestenosis y el deterioro clínico ocurren durante los primeros 6-12 meses en la mayoría de los pacientes, lo que da lugar a un resultado clínico a medio y largo plazo similar al de la historia natural (25).

5. Tratamiento mediante implante transcatóter valvular aórtico de la estenosis aórtica grave: Indicaciones actuales.

A diferencia de los inicios de las angioplastias percutáneas coronarias que se realizaban sólo en las estenosis más simples, el implante valvular aórtico transcatóter (transcatheter aortic valve implantation [TAVI]) encontró su lugar en los pacientes más complejos, inoperables y descartados del tratamiento quirúrgico clásico. Se desarrolló como una técnica menos invasiva ideal para los no candidatos a la cirugía convencional por su elevado riesgo de muerte quirúrgica.

En 2002 Cribier y colaboradores realizaron por vía transfemoral anterógrada el primer TAVI con éxito en humanos (27).

Con fines clínicos en España comenzó a realizarse en el año 2008. Según el registro Español de Hemodinámica y Cardiología intervencionista el número de procedimientos aumenta rápidamente año tras año, llegando en el año 2013 a superar los 1.000 implantes en el año. En Argentina, según el Registro Único de TAVI del Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas se realizaron desde 2009 a 2015 alrededor de mil procedimientos, en su mayoría con CoreValve®.

El Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA) fue uno de los centros pioneros en Argentina y cuenta con una experiencia de casi 200 implantes desde su primera experiencia en 2009.

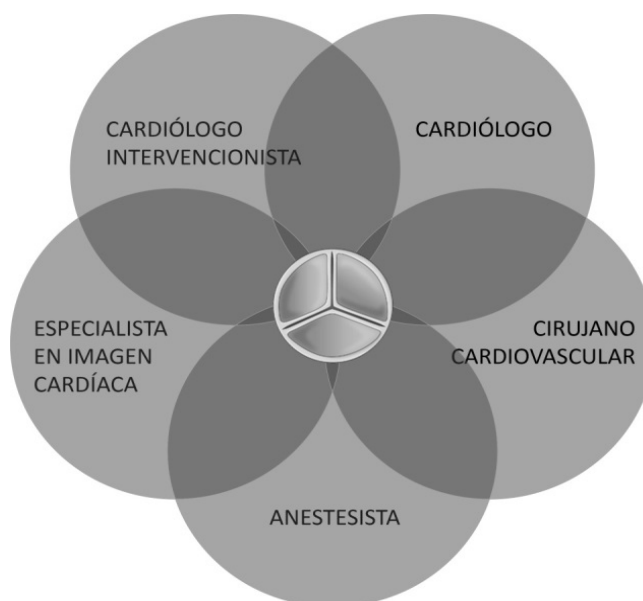
Este procedimiento ha crecido exponencialmente en poco más de una década de existencia, de tal manera que el número de pacientes tratados supera ya los

200.000 en todo el mundo (28). Se estima que cada año serán candidatos 9.000 pacientes en Estados Unidos y 19.000 en todo el mundo. Por esto mismo, este apasionante tratamiento es de gran interés no sólo para el cardiólogo sino para todos los colectivos médicos.

5.1 Selección de pacientes: Heart Team

Para este cometido es central la valoración de cada paciente por un equipo multidisciplinario cardiológico (Heart Team) que incluya cardiólogo, cardiólogo intervencionista, cirujano cardiaco, anestesista, especialista en imágenes y cirujano vascular (6).

6 | Heart Team.



En el ICBA los miembros del equipo, liderados por el cardiólogo clínico, se reúnen una vez por semana para la correcta selección del paciente.

La selección del paciente debe hacerse en base a los riesgos individuales del paciente, la factibilidad técnica del TAVI y el tipo de abordaje. Es importante utilizar parámetros objetivos y escalas de riesgo. Como norma general, se propone realizar el TAVI a pacientes de alto riesgo quirúrgico con un EuroSCORE logístico > 20%. No obstante, como ya es sabido, el EuroSCORE tiende a sobrestimar la mortalidad perioperatoria, por lo que se ha señalado que una puntuación superior al 10% por el sistema de la Society of Thoracic Surgeons (STS) podría ser más realista. Si bien, el buen juicio clínico no debe ser sustituido por cifras y debe ser la máxima a la hora de realizar la selección.

5.2 Recomendaciones de las sociedades científicas

¿En qué se basan las guías?

Actualmente el TAVI tiene dos indicaciones precisas. Estas fueron la principal puesta al día de la guía de valvulopatías de la European Society of Cardiology (ESC) del 2012 respecto a la guía previa de 2007. El documento recomienda TAVI con indicación IB para pacientes con EAo grave y sintomática considerados inoperables con esperanza de vida mayor a un año, y como clase IaB para los pacientes con alto riesgo quirúrgico, siempre con el consenso del heart team y considerando el riesgo individual (1).

En 2014 las guías del American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) coinciden en las indicaciones de su homónima europea (12).

Estas dos indicaciones tan precisas se basan principalmente en diferentes registros observacionales y en dos estudios aleatorizados (*PARTNER* y *US COREVALVE*) cuyos resultados se resumen en la tabla siguiente (7).

7 | Resumen de principales publicaciones sobre TAVI.

	PARTNER A28 (n = 348)	PARTNER B29 (n = 179)	Registro británi- co30 (n = 870)	Registro francés31 (n = 3.195)	Registro alemán32 (n = 679)	Registro italiano33 (n = 663)	Registro lberoame- ricano34 (n = 1.220)	ADVAN- CE35 (n = 1.015)	SOURCE XT36 (n = 2.760)	COREV US37 (n = 795)
Tipo de válvula	SAPIEN	SAPIEN	CoreValve 52; SAPIEN 48	CoreValve 33,1 SAPIEN, 66,9	CoreValve 84,4 SAPIEN 15,6	CoreValve	CoreValve	CoreValve	SAPIEN XT	CoreValve
Acceso Transfemoral	70,1	100	68,9	74,6	92,4	90	94,7	88,4	62,6	82,8
EuroSCORE logístico (%)	29,3 ± 16,5	26,4 ± 17,2	18,5	21,9 ± 14,3	20,5 ± 13,2	23,0 ± 13,7	17,8 ± 13	19,4 ± 12,3	20,4 ± 12,4	17,6 ± 13
STS (%)	11,8 ± 3,4	11,2 ± 5,8	NA	14,4 ± 11,9	NA	NA	NA	NA	NA	7,3 ± 3,0
Mortalidad a 30 días	3,4	5,0	7,1	9,7	12,4	5,4	7,3	4,5	4,3	3,3
Mortalidad a 2 años	33,9	43,3	26,3	NA	NA	NA	26,6	NA	NA	NA
Regurgitación aórtica moderada-grave	13,1	15,2	13,6	16,5	17,5	21,2	24,5	NA	6,2	2,1
Ictus a 30 días	4,7	6,7	4,1	4,1	2,8	1,2	2,8	3,3	2,3	4,9
Complicación vascular mayor a 30 días	11,0	16,2	6,3	4,7	NA	2,1	3,9	10,9	7,3	5,9
Marcapasos permanente a 30 días	3,8	3,4	16,3	15,6	39,3	16,6	24,8	26,3	8	19,8

Los valores expresan porcentajes o media desviación estándar. **Al**: aleatorizado; **Ob**: Observacional.

No entraré en detallar cada uno de los trabajos ya que no es el propósito de la tesis pero sí a continuación haré una breve mención de los dos estudios aleatorizados más representativos.

El primer estudio aleatorizado que se realizó para evaluar la eficacia del TAVI fue el ensayo *PARTNER*. El estudio estaba constituido por dos cohortes de pacientes. La primera de ellas, la cohorte A (n = 699), estaba formada por los pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico, con un STS > 10%. La cohorte B (n = 358) estaba constituida por los pacientes considerados inoperables, con un riesgo de

muerte estimado $\geq 50\%$ en los primeros 30 días después de la cirugía.

El TAVI demostró no inferioridad respecto a la sustitución valvular quirúrgica en pacientes de alto riesgo quirúrgico (*PARTNER A*) (28) y mejora de la supervivencia y la clase funcional respecto al tratamiento médico (incluida la valvuloplastia) de pacientes inoperables (*PARTNER B*) (29)

Cabe destacar que los criterios de selección eran muy estrictos, ya que se excluyó a los pacientes con válvula aórtica bicúspide, calcificación importante, enfermedad coronaria grave que necesitara revascularización, función ventricular izquierda $< 20\%$, insuficiencia mitral o aórtica grave, insuficiencia renal grave o accidente cerebrovascular en los 6 meses previos. Finalmente se trató con la primera generación de la válvula Edwards SAPIEN a un 34% de un total de 3.105 pacientes evaluados para la aleatorización. Esto constituye una muestra muy seleccionada que por desgracia difiere notablemente de la población de nuestra práctica cotidiana.

El otro estudio multicéntrico que cabe destacar es el *US COREVALVE* (37), que aleatorizó a un total de 795 pacientes de elevado riesgo quirúrgico, procedentes de 45 centros de Estados Unidos, a tratamiento con TAVI con CoreValve® ($n = 390$) o CSVAo convencional ($n = 357$). El perfil de riesgo de los pacientes estaba equilibrado entre ambos grupos (STS, $7,3\% \pm 3\%$ y $7,5\% \pm 3,4\%$). En el análisis de supervivencia, la mortalidad al año fue inferior en el grupo de TAVI que en el de CSVAo (el 14,2 frente al 19,1%), con una reducción absoluta del riesgo de 4,9 puntos porcentuales ($p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,04$ para superioridad). Este trabajo fue el primero que reportó tasas de supervivencia después de 1 año de seguimiento superiores en el grupo de TAVI que en el de tratamiento quirúrgico convencional en pacientes con estenosis aórtica y alto riesgo quirúrgico.

La incidencia de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares al año fue significativamente inferior en el grupo de TAVI que en el quirúrgico (el 20,4 y el 27,3%; $p = 0,03$). La proporción de accidente cerebrovascular de cualquier tipo a los 30 días fue del 4,9% del grupo de TAVI y el 6,2% del quirúrgico ($p = 0,03$), con tendencia a mantenerse al año (el 8,8 y el 12,6%; $p = 0,10$). Este resultado fue de gran importancia ya que en contra de lo reportado en el PARTNER A, no se documentaron tasas superiores de accidentes cerebrovasculares en el grupo TAVI.

5.3 Un futuro no tan lejano: Indicación en pacientes de riesgo intermedio y bajo.

Parece que las mejoras tecnológicas en las prótesis utilizadas, el avance en las diferentes técnicas de imagen cardíaca, así como la superación de las curvas de aprendizaje por los operadores están llevando a plantear la ampliación de las indicaciones. En países con amplia penetración de la técnica que no han tenido restricciones económicas, como Alemania, casi está igualando en número de procedimientos a la cirugía convencional y en el futuro es probable que la supere.

En Abril de 2016 se publicaron los resultados del estudio aleatorizado *PARTNER 2* (38). Esta es la primera evidencia científica que pretende avalar el uso de TAVI, (con SAPIEN XT®, EDWARDS) en pacientes de riesgo intermedio. El riesgo intermedio se definió con el score STS $>4\%$ con un nivel superior no preestablecido del 8%, aunque podían incluirse pacientes con STS <4 si tenían otras características de riesgo asociadas. El STS medio en la población analizada fue del 5,8%.

Los resultados confirman la no inferioridad de la TAVI frente a la cirugía en este grupo de pacientes (19,3% vs. 21,1%, $p=0,001$) e incluso su superioridad cuando se usa exclusivamente la vía transfemoral. No se encontraron diferencias entre

los dos grupos en mortalidad total, mortalidad cardiovascular y ACV invalidante analizados de forma independiente.

Estos resultados, junto con datos confirmados de una durabilidad de la prótesis de 5 años (39,40) hacen que exista en la colectividad médica un gran entusiasmo por acelerar los esfuerzos para extender las recomendaciones de TAVI a pacientes de bajo riesgo.

Sin embargo, no todo son luces y persiste el problema de la regurgitación aórtica perivalvular. La presencia de insuficiencia fue superior en los pacientes sometidos al TAVI, siendo ligera en el 22,5% de los pacientes y moderada-severa en el 3,7% a los 30 días de seguimiento. Estos últimos tienen mayor mortalidad a los dos años de seguimiento ($p < 0,001$). Por tanto, a pesar de los grandes avances en la técnica, sigue siendo un enorme desafío disminuir la incidencia de esta complicación y es fundamental seguir investigando en las causas de dicho problema, algo que haremos más adelante.

Respecto a la seguridad y eficacia de las válvulas Medtronic CoreValve® System en pacientes de riesgo intermedio destaca el trabajo sueco-danés *NOTION* (142) que randomizó TAVI con CoreValve Evolut R (n=145) vs CSVA (n=135) planeando un seguimiento a 5 años. Por el momento, tenemos los resultados a dos años que muestran resultados clínicos comparables con los quirúrgicos. Un segundo estudio aleatorizado que está evaluando la seguridad y eficacia de las válvulas Medtronic CoreValve® System en pacientes de riesgo intermedio es el *SURTAVI* (Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Severe, Symptomatic Aortic Stenosis in Intermediate Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement). En Octubre de 2016 ha finalizado su reclutamiento y esperamos resultados con gran interés.

6. Planificación y manejo durante el TAVI

6.1 Descripción de los dispositivos

En el trabajo de investigación se usaron dos tipos de válvulas que se importan en Argentina. La que más se usó fue la autoexpandible Revalving System CoreValve® (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos) y con mucha menor frecuencia la JenaValve™ (JenaValve Technology GmbH, Munich, Germany). Las describo a continuación, así como nombro otros modelos a modo comparativo.

- **Válvula autoexpandible CoreValve® (Medtronic)**

La prótesis CoreValve® (8) es un dispositivo con forma de embudo formado por tres valvas de pericardio porcino suturadas sobre un *stent* autoexpandible de nitinol.

8 | Válvula CoreValve® (Medtronic).



A la izquierda prótesis CoreValve® y a la derecha CoreValve Evolut; esta última completamente recapturable y reposicionable, así como unos 5 mm más corta.

A bajas temperaturas, el nitinol es moldeable y la prótesis se puede comprimir e introducir dentro del catéter de liberación. Una vez a temperatura corporal, la prótesis recupera su forma predefinida. El grosor del introductor utilizado, ha ido disminuyendo pasando de un catéter de diámetro 25 French (primera generación) a 21 French (segunda generación) y al actual 18 French (tercera generación). Existen cuatro tamaños de válvulas, de 23 mm, 26mm, 29mm y 31 mm que se utilizan dependiendo del tamaño del anillo aórtico como se muestra a continuación en la tabla (9).

9 | Disponibilidad de números de válvula CoreValve según tamaño del anillo aórtico medido por TCMD.

Número de válvula	Diámetro medio, mm	Perímetro, mm	Área, mm ²
CoreValve 23 mm	18-20	56,5-62,8	254-314
CoreValve 26 mm	20-23	62,8-72,3	314-415
CoreValve 29 mm	23-27	72,3-84,8	415-572
CoreValve 31 mm	26-29	81,7-91,1	530-660

Una vez implantada la prótesis, la válvula queda situada en posición supranular

para optimizar el área efectiva. La válvula traspasa los ostium de las coronarias pero su estructura con celdas más amplias a nivel proximal hace que no los tape. Para el implante no se requiere sobrestimulación ventricular rápida y, una vez que se han liberado dos tercios de la prótesis, la válvula ya funciona. En ese momento, se puede retirar ligeramente la prótesis en caso de que el implante haya quedado bajo, pero no se puede recapturar dentro del catéter de liberación. En caso necesario, se puede recapturar dentro del introductor a nivel de la aorta abdominal. Por su diseño este tipo de prótesis no se puede implantar por vía transapical.

El último modelo, Medtronic CoreValve Evolut™ presenta una ventaja muy interesante que es que da la posibilidad de recapturarla (enfundarla en el sistema de liberación) una vez liberado un 70-80% de la prótesis estando ya la válvula funcionando, lo que permite comprobar su posición con respecto al anillo nativo y el flujo de las arterias coronarias. Una vez recapturada, se puede recruzar el anillo y comenzar de nuevo la liberación.

- **Válvula JenaValve™ (JenaValve Technology GmbH, Munich Alemania)**

Es una válvula **(10)** trivalva de pericardio porcino suturada sobre un *stent* autoexpandible de nitinol, que tiene tres patas metálicas que abrazan las valvas nativas durante el implante. El primer paso del implante es liberar las patas, que se sitúan a nivel de los senos aórticos; posteriormente se libera el *stent* de nitinol a nivel anular, el *stent* se expande y las valvas de la válvula nativa quedan fijadas entre el *stent* y las patas metálicas. Los tamaños valvulares son de 23 mm para perímetro de anillo ≤ 72 mm, de 25mm para perímetro entre 72 y 78.5mm, y de 27 mm para perímetro ≥ 78.5 mm.

10 | Válvula JenaValve™ (JenaValve Technology GmbH).



Modelo de válvula utilizado en los accesos transapicales.

• Otros dispositivos

Si bien, en Argentina la válvula CoreValve (Medtronic) es la más utilizada hasta el momento, dado que la válvula de Edwards Sapien, no ingresaba al país, por la posibilidad de que el pericardio bovino estuviese contaminado con priones, que podrían provocar encefalopatía espongiforme bovina o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, voy a mencionar brevemente a la válvula Edwards SAPIEN® (Edwards Lifesciences Inc. California, Estados Unidos) por ser la principal competidora de CoreValve®.

La Edwards SAPIEN TM, sucesora de la inicialmente usada (Cribier- Edwards), está constituida por tres valvas pericárdicas de bovino, montada sobre un stent de acero inoxidable. La válvula se pliega sobre un balón, se avanza a través de un introductor de 22 Fr o 24 Fr y se implanta en posición aórtica mediante un mecanismo de expansión por inflado del balón mientras se sobrestimula el corazón a 180-220 lat/min para evitar el movimiento de la prótesis. Se dispone de dos tamaños de válvu-

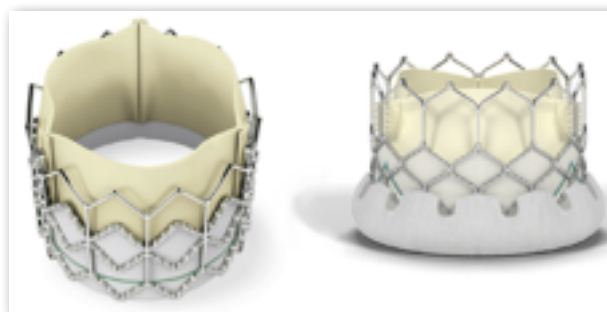
las, de 23 mm y 26 mm, que serán utilizadas dependiendo del tamaño del diámetro del anillo aórtico, entre 18 a 22 mm y 21 a 25 mm, respectivamente.

La siguiente generación, Edwards Sapien® XT **(11)** que se aprobó en 2010, tiene estructura de cobalto-cromo y el catéter introductor para el abordaje transfemoral es más pequeño de 18 Fr. Abarca tres tamaños para anillos de entre 18 y 27 mm, todos disponibles para la implantación transfemoral, transaórtica y transapical.

La última generación Edwards SAPIEN® 3 tiene una estructura de cobalto cromado y fue diseñada para minimizar las fugas para valvulares y lograr un perfil de colocación ultra bajo. El catéter introductor disminuyó hasta 14 o 16 Fr dependiendo el tamaño de válvula.

Es una modificación importante de los modelos previos de la compañía ya conocidos. Dispone de unos sistemas de liberación de 14 Fr (para válvulas de 23 y 26 mm) y 16 Fr (para la de 29 mm). Se trata de la máxima reducción del sistema de liberación hasta la fecha y podría ser el sistema de elección para pacientes con femorales de diámetro reducido. Además, incorpora faldones interno y externo de tereftalato de polietileno ideado para minimizar las fugas perivalvulares residuales, lo cual es una ventaja en pacientes con anillos calcificados de forma asimétrica.

11 | Válvula Edwards Sapien®.



A la izquierda SAPIEN XT y a la derecha SAPIEN 3

A continuación, en la **tabla 12**, podemos ver un breve resumen comparativo de los diferentes modelos disponibles en el mercado.

12 | Características de las principales prótesis aórticas transcatóter.

Prótesis	Compañía	Diámetro sistema liberador (Fr)	Acceso	Material del stent	Tejido valvular	Reposicionable	Recapturable	Sobrestimulación ventricular
SAPIEN THV	Edwards	22, 24	TF, TA, TAo	EB Acero inoxidable	Bovino	No	No	Si
SAPIEN XT	Edwards	18, 19	TF, TA, TAo	EB cromo-cobalto	Bovino	No	No	Si
SAPIEN III	Edwards	14	TF, TA	EB cromo-cobalto	Bovino	No	No	No
CoreValve®	Medtronic	18, 19	TF, TAo, TAx	SE nitinol	Porcino	No	No	No
CoreValve® Evolut	Medtronic	18	TF	SE nitinol	Porcino	Si	Si	No
Sadra Lotus	Boston Scientific	18	TF	SE nitinol	Bovino	Si	Si	No
Direct Flow	Direct Flow Medical	18	TF, TAo	Poliéster hinchable	Bovino	Si	Si	No
Accurate	Symetis	28, 18	TA, TF	SE nitinol	Porcino	No	No	Si
Jena Valve	Jena Valve	32, 18	TA, TF	SE nitinol	Porcino	Si	Si	No
Portico	St. Jude	18, 24	TF, TA	SE nitinol	Bovino	Si	Si	No

EB: expandible con balón, AE: autoexpandible, TA: transapical, TAx: transaxilar, TF: transfemoral

6.2 Vías de acceso vascular

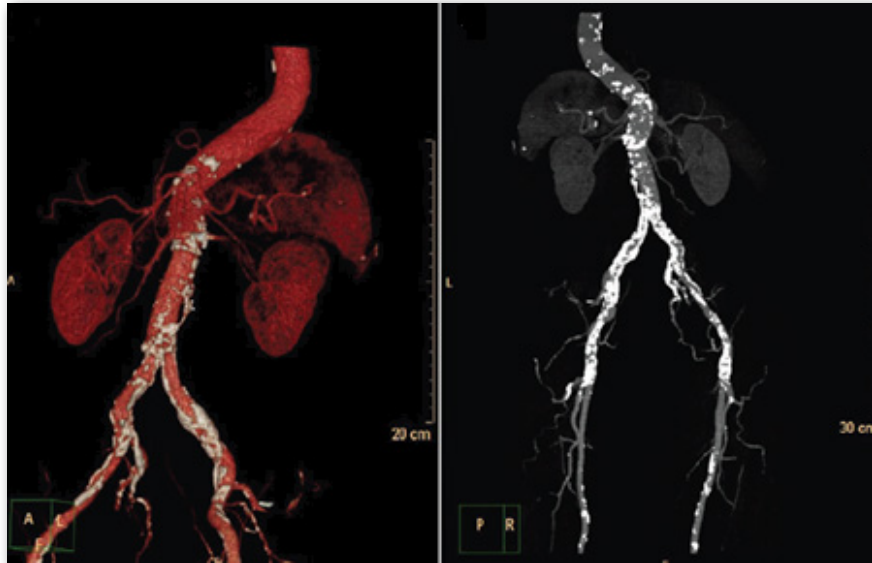
Las dos vías de abordaje más utilizadas son la transfemoral (TF) o la transapical y, menos frecuentemente, la transubclavia, transaxilar, transcarotídea y transaórtica directa (42-48). La vía transfemoral anterógrada, que a través de la vena femoral debía atravesar el septo para llegar a la válvula aórtica, fue desechada con el tiempo debido a la complejidad del proceso y al asociarse a un elevado riesgo de lesión de la valva anterior mitral.

- **Abordaje transfemoral retrógrado**

El abordaje TF es el menos invasivo y con la que están más familiarizados los cardiólogos intervencionistas. Es vía elegida en un 71–75% de las intervenciones en Europa (49,50) y el 56% en Estados Unidos (51). Es fundamental evaluar la anatomía ileofemoral ya se sea mediante angiografía en el curso de la angiografía coronaria o bien mediante TCMD. Este último método permite visualizar la anatomía vascular en detalle, con reconstrucciones multiplanares y de volumen 3D. Además permite la medición del diámetro luminal mínimo, la caracterización de la tortuosidad, el grado de calcificación y la carga de placa ateromatosa en las arterias iliofemorales y la aorta (13).

Para utilizar esta vía los diámetros lumbales de la arteria femoral deben ser mayores de 6,0-6,5 y se debe comprobar que no exista una excesiva tortuosidad o calcificación arterial.

13 | Imágenes TCMD que muestran arteria aorta y femorales tortuosas y calcificadas.



- **Abordaje transapical anterógrado**

En este abordaje se realiza una minitoracotomía anterolateral de unos 7 a 9 cms, con posterior pericardiotomía para exponer el ápex ventricular. Se punciona el ápex y a través de éste se avanza el stent con la válvula montada, que se posiciona por vía anterógrada en la válvula nativa.

Tradicionalmente la vía de abordaje transapical es la alternativa para los pacientes con arterias periféricas que no sean apropiadas para la TF. Sin embargo, la vía transapical es la técnica más invasiva y podría estar contraindicada para pacientes con ciertas comorbilidades o alto índice de fragilidad (enfermedad pulmonar severa, deformidad de la pared torácica o trombo intracavitario).

- **Abordaje transaórtico**

Últimamente ha adquirido mayor popularidad debido a la sencillez de la intervención y los resultados en supervivencia, superiores a los obtenidos en comparación con el acceso transapical (48).

Explorar por TCMD la aorta ascendente es esencial para seleccionar a los candidatos a este abordaje. Para usar esta vía debe estar libre de calcio la zona donde se realiza la canulación de la aorta (parte anterolateral de la aorta ascendente, 5–7 cm por encima del anillo aórtico). Esta vía sería una opción en pacientes con calcificaciones aórticas intensas (aorta de porcelana), puesto que es frecuente que la zona transaórtica para la canulación este preservada.

6.3 Medición del anillo aórtico y predicción del plano de implantación

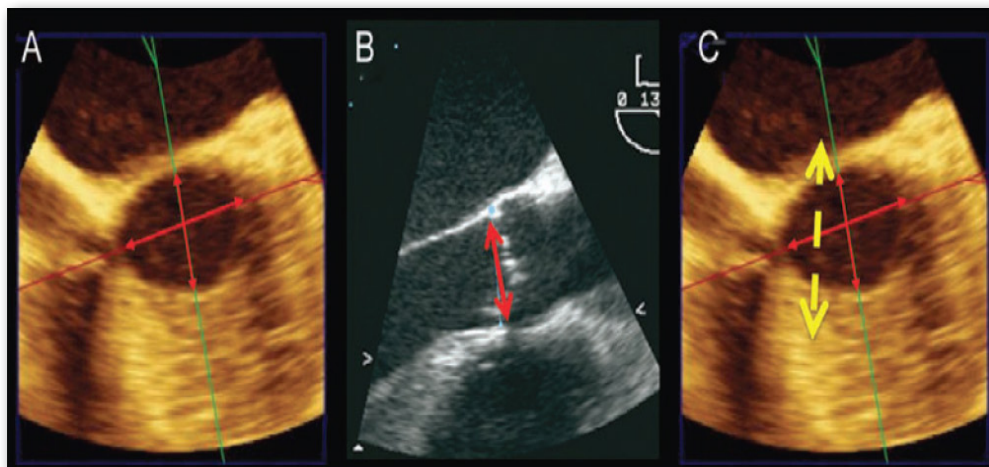
Sin duda alguna, uno de los aspectos más importantes y controvertidos previos a la realización del TAVI es la medición precisa del diámetro del anillo aórtico, lo cual es fundamental para definir el tamaño de la válvula que más se ajuste al paciente.

El empleo de una prótesis demasiado pequeña aumenta el riesgo de regurgitación aórtica paravalvular significativa y de embolización de la válvula intraprocedimiento; mientras que una demasiado grande pueden dar lugar a un despliegue incompleto, que puede producir disfunción protésica o incluso rotura del anillo aórtico (52,53). Si bien hay que tener en cuenta que, sobre todo en las CoreValve®, cierto grado de sobredimensionamiento es necesario para asegurar el correcto sellado y anclaje entre la prótesis y el anillo. En general, el objetivo es que se so-

breestime el perímetro entre un 10-15%, aunque una sobrestimación de hasta el 30% es razonable.

Después de los esfuerzos iniciales para tratar de medir el anillo aórtico mediante ecocardiografía 2D, hoy en día está aceptado que las técnicas de elección para medirlo deben ser tridimensionales por su mayor exactitud ya que el tracto de salida del VI y el anillo aórtico tienen una morfología elíptica más que circular en la mayoría de los pacientes (54,56) (14)

14 | Medición de los diámetros del anillo mediante ETE 3D (A y C) y 2D (B).



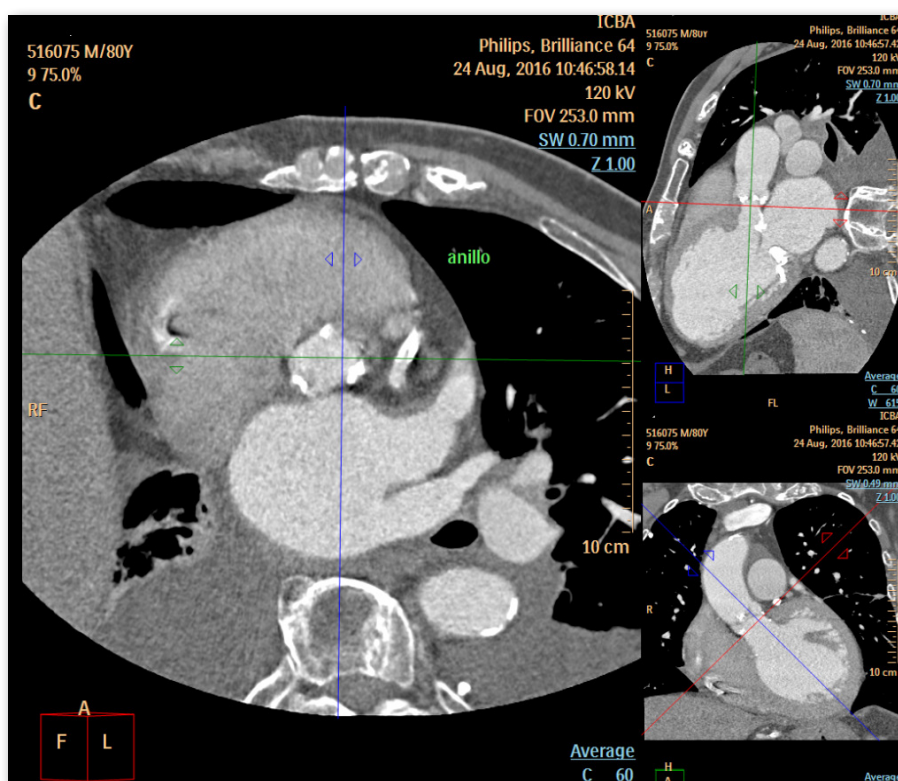
La flecha amarilla muestra como la medición hecha por 2D al ser en un único plano puede no ser tan precisa (55). La medida del anillo aórtico suele ser aproximadamente 1 mm más pequeña por ETT que por ETE.

La TCMD es el gold standard más aceptado actualmente para la medición del anillo aórtico (15 y 16). Esta técnica además nos permite evaluar el resto del complejo valvular aórtico, incluido el TSVI, poción sinusal y sinotublar, el origen de las arterias coronarias y los accesos vasculares.

Además, la reconstrucción tridimensional de las imágenes tomográficas permite determinar la angulación del plano valvular que se correlaciona con las proyecciones angiográficas empleadas durante la implantación valvular. Con este método se

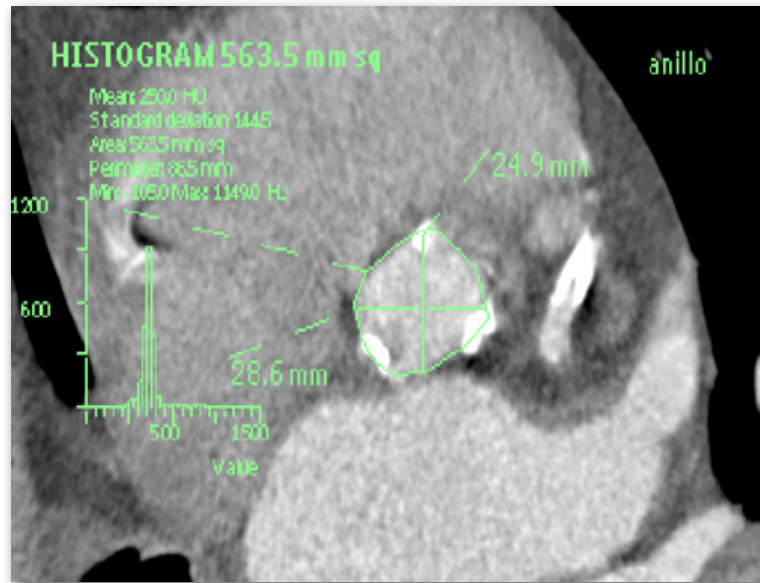
puede evitar el aortograma inicial, lo que lleva a una reducción significativa de la duración del procedimiento, el volumen de contraste requerido y la tasa de nefropatía inducida. Incluso, según la bibliografía, los pacientes con el ángulo de implantación preestablecido por TCMD muestran una tasa de implante óptimo significativamente superior a la del protocolo convencional, del 90 % frente al 65% (58)

15 | Ejemplo de medición de anillo aórtico por TCMD.



Proyección transversal oblicua doble (a la izquierda) obtenida a partir de un corte sagital (arriba derecha) y uno coronal (abajo derecha). Observe la intensa calcificación del anillo valvular que protruye hacia el TSVI.

16 | Ampliación del corte axial en el que medimos diámetro máximo y mínimo, así como el perímetro y área del anillo aórtico.



Si bien la TCMD permite una evaluación completa del candidato a TAVI, tiene algunas desventajas. Una es la exposición del paciente a la radiación, aunque esto es menos importante en la población anciana. Otra con mayor relevancia clínica, es la necesidad de utilizar contraste ya que se asocia a riesgo de deterioro del filtrado glomerular, parámetro que ya suele estar disminuido en esta población.

En estos casos, los protocolos con reducción de medio de contraste (p. ej., inyección intraarterial en los vasos pelvianos) y los estudios sin contraste son excelentes opciones.

Además, no es raro que la medición mediante TCMD caiga en el límite de dos tamaños de prótesis valvulares con lo que se hace difícil tomar una decisión. En estos casos realizar un ETE 3D es ideal para tomar la mejor decisión.

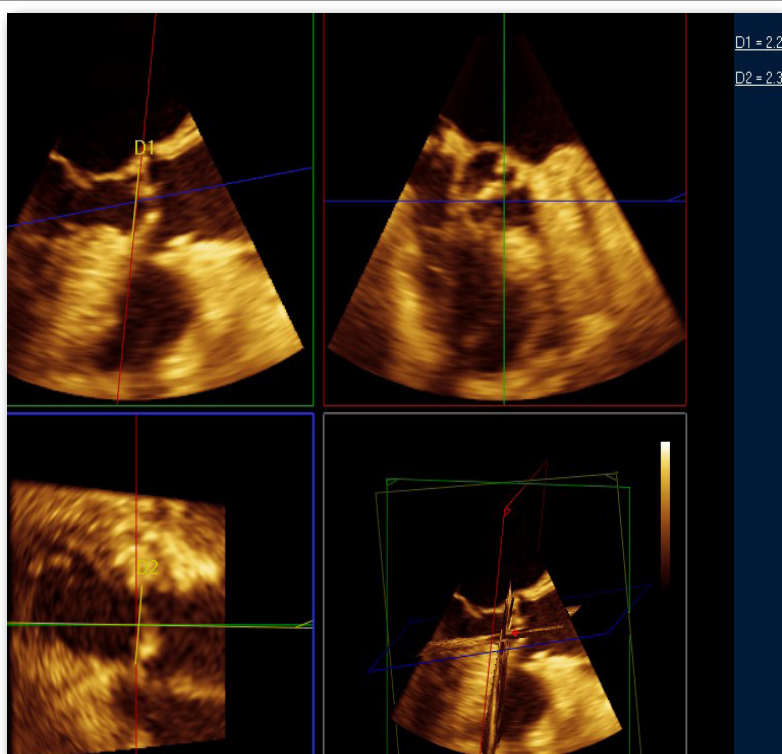
La ETE 3D permite medir el anillo en imágenes biplanares o en una reconstruc-

ción volumétrica del tracto de salida del VI (57). Los dos métodos manuales que se usan son la planimetría directa o indirecta mediante reconstrucción multiplanar.

La planimetría indirecta es más precisa que la directa ya que elimina los errores del trazado manual y permite utilizar las estructuras anatómicas (valvas mitrales, raíz de aorta y septum) en los ejes largos para identificar el anillo. Así se aproxima a las mediciones tomadas por TCMD a diferencia de la planimetría directa que suelen ser algo menores (17).

Si bien requiere experiencia y práctica, la ETE 3D es una técnica muy útil que nos ofrece información en tiempo real de gran cantidad de ciclos cardiacos, sin producir daño de radiación ni nefropatía.

17 | Ejemplo de medición de diámetro máximo y mínimo aórtico (en planos ortogonales).



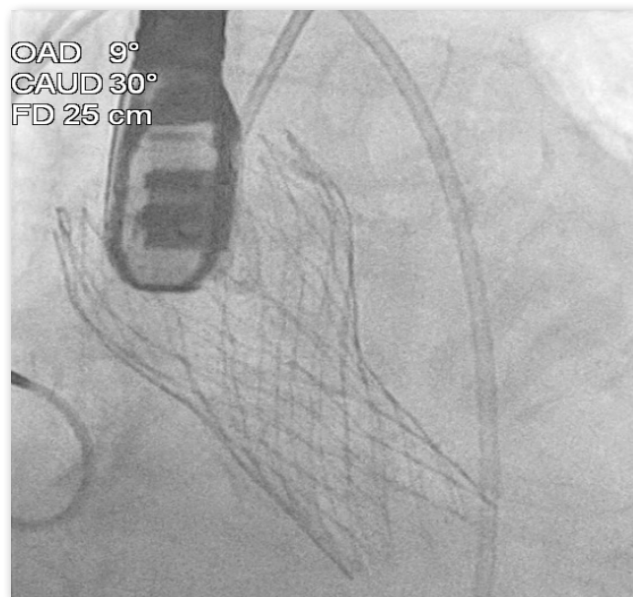
La flecha amarilla muestra como la medición hecha por 2D al ser en un único plano puede no ser tan precisa (55). La medida del anillo aórtico suele ser aproximadamente 1 mm más pequeña por ETT que por ETE.

6.4 Utilidad de las técnicas de imagen durante el implante

La gran característica que diferencia al TAVI de la cirugía convencional es que durante la intervención no hay visión directa de la raíz y la válvula aórtica, por lo que el papel de las técnicas de imagen, y en especial de la ecocardiografía, es fundamental para el éxito del procedimiento **(18)**.

Como guía para la intervención, se ha utilizado tradicionalmente la fluoroscopia y la angiografía con el apoyo de ETE (59). Este enfoque continúa siendo el aconsejado por la EAE/ASE (*European Association of Echocardiography/American Society of Echocardiography*).

18 | Imagen de fluoroscopia en un procedimiento de implante de CoreValve® asistido por ETE en el Instituto Cardiovascular.



Sin embargo, la ETE, y en especial la ETE 3D en tiempo real, aporta un valor adicional a la fluoroscopia y la angiografía ya que facilita la visualización del paso por una VA nativa intensamente calcificada, reduce significativamente la exposición a la radiación y a medios de contraste yodados nefrotóxicos y permite la detección precoz de las complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente. La rotura del anillo aórtico, la perforación del miocardio con la consiguiente hemorragia pericárdica, la oclusión de los ostium coronarios que da lugar a isquemia miocárdica, la perforación o disección aórticas, la mala colocación o el desplazamiento de la prótesis y las fugas valvulares o para valvulares son complicaciones que la ETE puede detectar de inmediato e influyen en la toma de decisiones.

19 | Resumen de la utilidad de las técnicas de imagen en el TAVI

Técnica de imagen	Preoperatorio	Perioperatorio	Seguimiento
Ecocardiografía (ETT/ETE)	Gravedad de la EA Anatomía y grado de calcificación de la VA Tamaño del anillo aórtico y anatomía de la raíz de la aorta (3D) Valvulopatía asociada Función del VI	Catéteres guía Posición y despliegue de la prótesis Hemodinámica de la válvula Otras complicaciones relacionadas con la intervención (derrame pericárdico, isquemia miocárdica, disección aórtica, etc.)	Despliegue de la prótesis y hemodinámica Función del VI Valvulopatía concomitante Trombosis valvular, endocarditis infecciosa (ETE)
TCMD	Tamaño del anillo aórtico y anatomía de la raíz de la aorta Anatomía y grado de calcificación de la VA Aorta torácica, incluida la carga de la calcificación Arterias periféricas Proyecciones de arco de fluoroscopia	-	Despliegue de la prótesis Trombosis valvular (sub-clínica) Endocarditis infecciosa
Resonancia magnética cardíaca	Tamaño del anillo aórtico y anatomía de la raíz de la aorta Anatomía de la VA Función del VI Aorta torácica Arterias periféricas	-	Despliegue de la prótesis y hemodinámica (volumen de regurgitación) Función del VI
Fluoroscopia	Dimensión de anillo aórtico Arterias periféricas	Catéteres guía Posición y despliegue de la prótesis Hemodinámica de la válvula Otras complicaciones relacionadas con la intervención (rotura del anillo aórtico, oclusión de los ostium coronarios, disección aórtica, etc.)	-

7. Resultados y complicaciones del TAVI.

Sin duda alguna, el TAVI ha sido una de las grandes revoluciones en la cardiología en los últimos años. El procedimiento de TAVI se lleva a cabo con éxito aproximadamente en un 90-98% (61-64). Varios registros han publicado una mortalidad a los 30 días en torno al 5-15% (64,65); al 1 año de un 15-30,7% (65-66), y a los dos años en torno al 26,3-43% (63,67-68).

La mayoría de los pacientes supervivientes experimentan una mejoría significativa de su calidad de vida. Sin embargo, no son todas buenas noticias. Si bien desde los primeros implantes transcáteter se ha avanzado mucho en la prevención y el tratamiento de las complicaciones, éstas siguen siendo frecuentes (20). Entre las complicaciones que merecen una especial mención están las vasculares y del punto de acceso, el accidente cerebrovascular y la regurgitación residual.

20 | Prevalencia de las principales complicaciones del implante valvular aórtico transcáteter en distintos estudios clínicos (69)

Estudio	Años	Pacientes, n	Riesgo (%)	Complicaciones vasculares mayores (%)	Insuficiencia residual (%)	ACV (%)	Mortalidad a 30 días (%)
PARTNER A	2007-2009	348	29,3	11,3	12,2	5,5	3,4
PARTNER B	2007-2009	179	26,4	16,2	11,8	6,7	5,0
Canadá	2005-2009	339	9,8*	13,0	6,0	2,3	10,4
FRANCE-2	2010-2011	3195	21,9	4,7	16,5	3,4	9,7
UK-TAVI	2007-2009	870	18,5	6,3	13,6	4,1	7,1
Iberoamericano	2007-2012	1220	17,8	3,9	24,5	2,8	7,3
Registro Sentinel	2011-2012	4572	20,2	3,1	9,0	1,8	7,4
US CoreValve	2011-2012	389	17,6	6,2	9,1	8,8	
Registro Español	2010-2011	1416	17,0	3,0	6,0	3,0	9,0

ACV: Accidente cerebrovascular.

*Riesgo según la escala de riesgo quirúrgico de la Society of Thoracic Surgeons. En los demás estudios, riesgo según EuroSCORE logístico.

8. Insuficiencia aórtica residual tras el TAVI y su relación con la calcificación valvular

Sabemos que, a diferencia de la sustitución valvular quirúrgica, la insuficiencia aórtica (IAo) residual tras el TAVI es frecuente debido a que las prótesis se implantan sin sutura, directamente sobre el anillo y sin retirar previamente la válvula nativa engrosada y calcificada del paciente.

La IAo puede ser transvalvular y paravalvular. La regurgitación transvalvular hoy en día es muy infrecuente, aunque puede observarse durante el procedimiento, debido a la interferencia de los catéteres con el funcionamiento de la válvula, o más raramente por daño de los velos, montaje inadecuado de la prótesis o inadecuada expansión que impida el cierre correcto de las comisuras. Más frecuente es la insuficiencia paravalvular, que será motivo de análisis a lo largo de toda la tesis.

La insuficiencia aórtica residual se da en algún grado en más del 50% de los pacientes sometidos al TAVI aunque, si se considera exclusivamente la regurgitación significativa, de grado ≥ 2 , la frecuencia se encuentra entre el 10 y el 20% según diferentes series (70-77). Por ejemplo, en el estudio PARTNER se objetivó regurgitación paravalvular moderada o grave en el 12% de los pacientes en ambas cohortes de TAVI (28-29).

Así, el registro FRANCE-2, realizado entre 2010 y 2011, mostró una tasa de regurgitación del 16%, y el registro nacional español, que incluyó a pacientes entre 2010 y 2011, revela una tasa global muy inferior al 6%. Por último, uno de los metaanálisis más destacados que incluyó a 12.926 pacientes estima una incidencia de

insuficiencia aórtica de grado al menos moderado del 11,7% de los pacientes (31).

También hay que tener en cuenta que la prevalencia de insuficiencia aórtica paravalvular significativa varía según el dispositivo empleado. Existen varias publicaciones que compararon la tasa de IAo moderada o severa entre Edwards-SAPIEN y CoreValve® con resultados más desfavorables hacia ésta última. (72,78,79). Los más representativos son, el estudio CHOISE (96) que comparó aleatoriamente ambas prótesis (CoreValve 18.3% vs Edwards-SAPIEN 4,1%) y el metaanálisis de Athappan et al (CoreValve 16% vs Edwards-SAPIEN 9,1%).

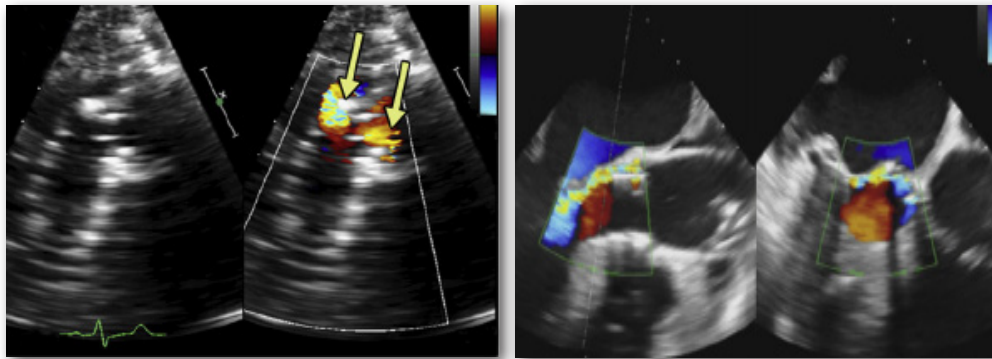
Aunque las prótesis disponibles actualmente se han asociado a menor incidencia de insuficiencia aórtica significativa (80), esta complicación continúa preocupando.

Los métodos utilizados para identificar la IAo paravalvular son varios. Durante la cinecoronariografía se puede evaluar la IAo mediante una escala semicuantitativa de 4 grados que evalúe la densidad de contraste que queda en el VI. Sin embargo, este método es muy subjetivo y dependiente de la experiencia del observador y de factores técnicos (intensidad de la fluoroscopia, el volumen de contraste inyectado, el uso de imagen en uno o dos planos...). Además, muchos pacientes que se someten a TAVI tienen insuficiencia renal y no es aconsejable someterlo a grandes dosis de contraste.

Por esto la ecocardiografía es el método más recomendable (21) y es el que hemos utilizado en la tesis. Sin embargo, cuantificar la insuficiencia de una válvula nativa (evaluación cualitativa por Doppler, vena contracta, tiempo de hemipresión en el registro Doppler de onda continua) tiene limitaciones en el contexto de regurgitación paravalvulares, que con frecuencia son múltiples, excéntricas y de forma irregular. Además, determinadas partes del anillo de la prótesis y del TSVI pueden ser difíciles de visualizar debido a las sombras acústicas.

La gravedad de la insuficiencia aórtica paravalvular se suele evaluar de forma semicuantitativa, según los criterios del VARC-2, en el eje corte según el porcentaje de extensión de la señal Doppler en la circunferencia del anillo (<10% del perímetro leve, 10-29% moderada y $\geq 30\%$ severa).

21 | Imágenes de ETE de insuficiencia aórtica tras TAVI.



En la imagen de la izquierda las flechas amarillas muestran múltiples jets de IAo en la vista transgástrica profunda. En la imagen de la derecha se observa tanto en la vista a 120 grados (izquierda) como en el eje corto (derecha) mediosofágico una insuficiencia aórtica residual grave.

La ETE 3D permite cuantificar la regurgitación aórtica de manera más precisa que la 2D. La visualización de dos planos ortogonales con el método biplanar con color localiza el *jet* y evalúa el mecanismo y la gravedad de la regurgitación aórtica con mayor precisión que la ETE 2D (83). Así como, la planimetría de la vena contracta por ETE 3D facilita una mejor clasificación de las regurgitaciones moderadas (84). Por esto, creemos que el uso de la E3D aporta datos fundamentales para optimizar los resultados del TAVI.

La causa de la preocupación por la presencia de IAo es que en reiterados trabajos se asocia a mal pronóstico, de hecho es la variable con mayor valor predictivo de mortalidad al año (43,81-82).

El impacto de la regurgitación leve es controvertido ya que, si bien algunos estudios apuntan a que aumenta la mortalidad a largo plazo, otras publicaciones no

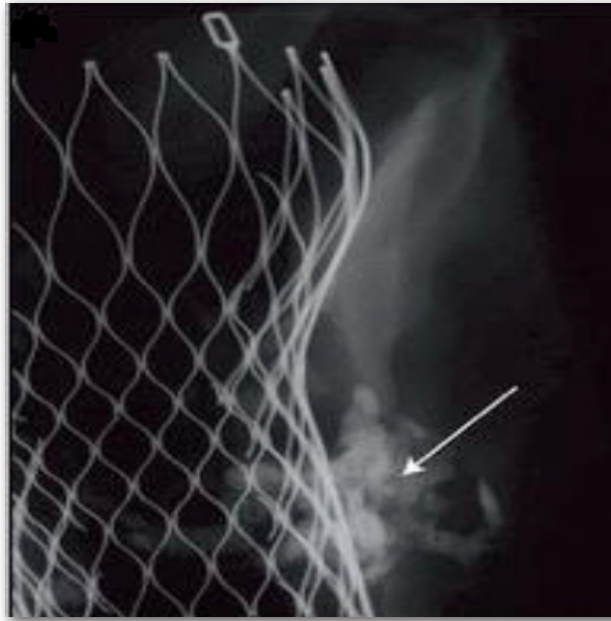
han encontrado ningún impacto. Probablemente, las diferencias metodológicas entre distintos estudios en la medición y la clasificación de la regurgitación para-valvular influyan en esta disparidad de resultados.

Existe gran cantidad de literatura que describe las causas de insuficiencia aórtica periprotésica (84-90), incluso específica de pacientes tratados con CoreValve® (91-95). En general, suele producirse por una incompleta aposición de la prótesis sobre el anillo valvular, que puede deberse a una selección inadecuada del tamaño valvular, a una liberación de la prótesis en una posición subóptima, infraanular o supraanular, o a una mala expansión del dispositivo por una gran calcificación del anillo aórtico (72,81).

Como mencionamos anteriormente, en los últimos años, se ha trabajado mucho en mejorar los métodos de medición del tamaño del anillo aórtico mediante técnicas tridimensionales, ya sea la tomografía computarizada (97-99) o la ecocardiografía 3D (100-109) para tratar de disminuir la desproporción anillo-TAVI. También las mejoras en los diseños, en los sistemas de liberación y la mayor disponibilidad de los diferentes tamaños de válvula han contribuido a dicho fin (105-106). Además se han desarrollado modelos de válvulas recapturables y reposicionables como la JenaValve, Sadra Lotus, Direct Flow o el último modelo Evolut de CoreValve. También existe la posibilidad de implantar una segunda prótesis si el mecanismo de la regurgitación es un implante demasiado alto o bajo (1).

Sin embargo, disminuir el riesgo de expansión asimétrica de la prótesis debido a la calcificación, no sólo del anillo sino también de las estructuras contiguas (22), sigue siendo un auténtico desafío y será objeto de minucioso análisis a lo largo de la tesis.

22 | Calcificación muy voluminosa en la raíz aórtica que impide correcta expansión de la CoreValve.



Existen trabajos que muestran como la calcificación de la válvula aórtica es predictor de insuficiencia aórtica (110-120) ya que en teoría la prótesis a veces no es capaz de aplastar los nódulos de calcio de velos y comisuras contra la pared aórtica, y quedan unos canales residuales entre el calcio que favorecerían la fuga paravalvular. Sin embargo, la localización, los patrones de calcificación o la extensión del calcio al TSVI no es bien conocido. De hecho, la información sobre la gravedad y localización del jet respecto a las características y distribución del calcio es variable y contradictoria.

Actualmente, disponemos de la TCMD preferentemente con contraste y de la ecocardiografía como herramientas para poder analizar la calcificación del complejo valvula aórtico y su relación con la IAo.

La TCMD se considera superior a la ecocardiografía para detección y cuantificación del calcio. Algunos trabajos muestran que el grado de calcificación de

los velos aórticos en la TCMD previo al implante de CoreValve® se correlaciona significativamente con el riesgo de complicaciones y maniobras complementarias durante el procedimiento (58,59) así como con el grado de insuficiencia aórtica residual (98,115,120-122). Sin embargo, otros muestran resultados diferentes. Por ejemplo, el registro alemán de TAVI, que incluyó a 1365 pacientes, concluyó que la extensión de la calcificación de la válvula aórtica no influye en la severidad de la insuficiencia aórtica post-TAVI (116). Estos resultados son similares a los descritos por Wood et al. (125)

Como dijimos anteriormente, a diferencia de la TCMD, la evaluación ecocardiográfica es única e indispensable para el entendimiento de la fisiopatología de la insuficiencia aórtica paravalvular tras el implante de CoreValve® y tiene la gran ventaja de visualizar la localización del jet residual y la calcificación simultáneamente (22). Por tanto, utilizaremos ambas técnicas de imagen para poder lograr nuestro objetivo.

23 | Imagen a nivel medio esofágico a 35 grados

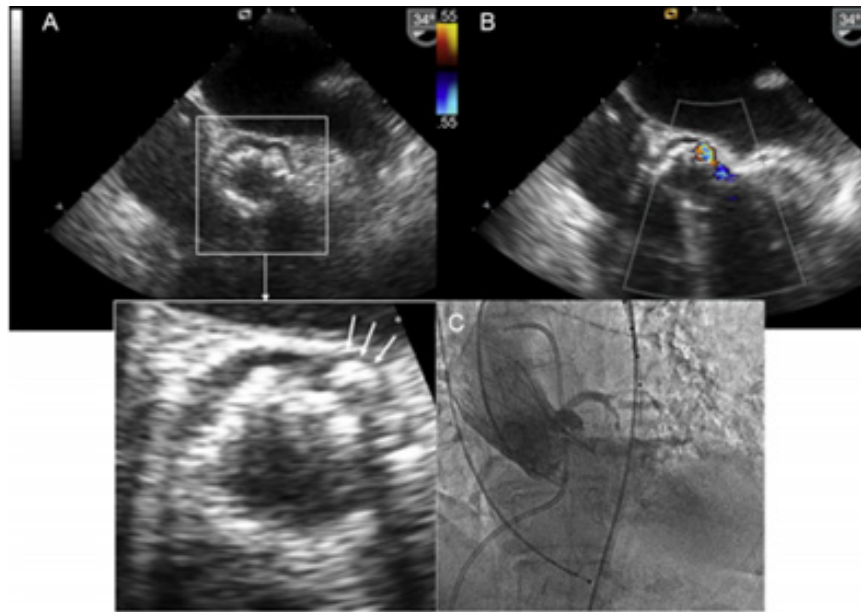


Imagen A. Las flechas blancas muestran el nódulo de calcio que impide la coaptación de la Core Valve al tejido periprotésico. B: insuficiencia periprotésica pese a la correcta posición de la prótesis evaluada mediante Doppler color. C: imagen angiográfica.

En resumen, la calcificación valvular aórtica impide la correcta colocación de la prótesis sobre el anillo valvular produciendo jets de regurgitación periprotésicos, los cuales se asocian a un aumento de la mortalidad. El impacto directo de las características y localización de la calcificación sobre la gravedad y localización de la insuficiencia aórtica residual no es bien conocido y existe información sumamente contradictoria.

Por ello, creemos que es necesario optimizar el método de análisis de la calcificación aórtica como predictor de insuficiencia paravalvular tras el implante de CoreValve®, prestando especial atención no sólo al grado de calcificación sino también a características poco estudiadas como son la localización precisa y la

forma específica del calcio. Además de utilizar las ventajas antes mencionadas que aporta la ETE 3D.

Nuestro objetivo es contribuir al mejor conocimiento de la calcificación del anillo valvular aórtico y del entorno en que queda implantada la prótesis. Al proporcionar información adicional más exacta al cardiólogo intervencionista sobre dicho tema contribuiremos a reducir la incidencia de regurgitación paravalvular o de necesidad de sobredilatación con balón después del implante de prótesis; y de esa forma aumentar el éxito de la TAVI.

9. Hipótesis

La ETE 3D es útil para evaluar la relación entre la localización, la forma y el tamaño de la calcificación del complejo valvular aórtico como predictores de severidad y localización de la insuficiencia aórtica paravalvular tras el implante valvular aórtico transcatheter.

10. Objetivo

10.1 Objetivo General

El objetivo del estudio es analizar la localización y las características anatómicas de la calcificación del complejo valvular aórtico, que se asocian a la presencia de insuficiencia aórtica paravalvular posterior al implante transcatóter de válvula aórtica, mediante ecocardiografía transesofágica 3D y compararlo con los datos obtenidos en TCMD.

10.11 Objetivos específicos

1. Analizar la calcificación del complejo valvular aórtico (anillo, porción sinusal y tracto de salida del ventrículo izquierdo) mediante ETE 3D y compararla con la TCMD.
2. Identificar, mediante ETE 3D, el impacto de la cantidad y localización de la calcificación del complejo valvular aórtico, en la presencia y severidad de la insuficiencia aórtica y sobre la necesidad de utilizar sobredilatación con balón después del implante transcatóter de válvula aórtica.
3. Evaluar la evolución ecocardiográfica de los pacientes que presentaron necesidad de postdilatación con balón y/o insuficiencia aórtica paravalvular durante el TAVI para destacar el potencial valor predictivo del calcio en la evolución postimplante.

II. Material y Métodos

II. I Selección de la muestra de pacientes y secuencia de técnicas de imagen utilizadas.

La selección de la muestra se realizó en una población de pacientes con estenosis aórtica severa sintomática de alto riesgo quirúrgico o inoperables, que fueron intervenidos consecutivamente en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA) desde enero del 2013 hasta junio del 2016.

Los pacientes candidatos a TAVI fueron seleccionados por un equipo multidisciplinario (Heart Team) que incluyó cardiólogos clínicos, cardiólogos intervencionistas, expertos en imagen cardíaca, cirujanos cardíacos y anestesiistas.

La evaluación pre-TAVI incluyó el análisis de la gravedad de la estenosis aórtica, medición del tamaño del anillo valvular aórtico, valoración de sigmoideas y calcio valvular, elección de acceso vascular, evaluación de arterias coronarias y la presencia de comorbilidades.

Para evaluar el riesgo quirúrgico se utilizaron los test clásicos EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) logístico y II; y el STS (The Society of Thoracic Surgeons) así como se tuvo en cuenta variables no contempladas por estas escalas pero que son recomendadas por la guía VARC-2 (Valve Academic Research Consortium 2) como la presencia de fragilidad, tórax hostil, aorta en porcelana, enfermedad hepática grave o hipertensión pulmonar severa.

Se definió paciente frágil como aquel que cumplía tres o más de los cinco criterios validados por Fried et al (pérdida involuntaria de peso, agotamiento, lentitud de movilidad, debilidad muscular y bajo nivel de actividad física) (126).

Una vez hecho el diagnóstico de estenosis aórtica severa y tomada la decisión de realizar TAVI como mejor opción para la resolución de la valvulopatía se realizaron los siguientes estudios como muestra la tabla (24). Previamente al procedimiento se realizó TCMD con contraste para evaluar las dimensiones del anillo y estudiar las características del calcio de la válvula aórtica. Mediante ETE 2D y 3D se guió el procedimiento y se localizó y evaluó la calcificación del complejo valvular aórtico, así como se cuantificó la gravedad de la insuficiencia aórtica. El seguimiento se realizó con ETT 2D.

24 Secuencia de técnicas de imagen utilizadas en la tesis		
Tiempo	Tipo de estudio	Utilidad
Preprocedimiento	TCMD	Medición anillo aórtico y análisis de la calcificación
Intraprocedimiento	ETE 2D/3D	Cuantificación de la IAO y análisis de la calcificación
Postprocedimiento	ETT 2D	Seguimiento función protésica

Las variables estudiadas fueron incluidas en una base de datos especialmente diseñada para la tesis y se adaptaron a las definiciones del segundo consenso europeo de TAVI (VARC-2).

En el estudio sólo se incluyeron aquellos pacientes con una calidad de imagen suficiente para la correcta evaluación de la calcificación aórtica (grado 1,2, 3), aplicando la siguiente puntuación: grado 1, calidad de imagen excelente; grado 2, calidad de imagen buena; grado 3, calidad de imagen aceptable; grado 4, imagen difícil de evaluar; grado 5, inevaluable. En consecuencia, se realizó desde enero del 2013 a julio del 2016 un estudio unicéntrico observacional con una población total de 85 pacientes que fue sometida a TAVI.

El estudio fue aprobado para su realización por el departamento de Docencia e Investigación del ICBA y los pacientes dieron su consentimiento para el uso de sus datos anónimos con fines de investigación clínica.

II.2 Ecocardiografía previa al procedimiento

Se realizó a todos los pacientes una ETT 2D en el Instituto previo a el TAVI. Se usó el ecógrafo iE33 (Philips Medical Systems, Andover, MA) equipado con los transductores S5-1 y X5-1 (Philips Medical Systems) o bien el ecógrafo EPIQ 7 (Philips Medical Systems, Andover, MA) según disponibilidad. Se definió la estenosis aórtica severa de acuerdo a las guías American College of Cardiology y American Heart Association 2014 y guías de la European Society of Cardiology 2012. En caso de duda se realizó ETE 2D o 3D para realizar un diagnóstico certero. Las mediciones se hicieron de acuerdo a las recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular.

II.3 Tomografía computarizada multidetector previa al procedimiento: medición del tamaño del anillo y análisis de la calcificación aórtica

Se realizaron angiotomografías computarizadas multislice no invasiva coronaria y de aorta torácica con contraste intravenoso en equipos Philips Brilliance de 64 detectores. Se obtuvieron imágenes volumétricas con un espesor de corte de 1 mm en inspiración máxima utilizando gatillado electrocardiográfico.

Se administró contraste iodado no iónico por vía intravenosa, con bomba de infusión. La cantidad de contraste se ajustó según el peso del paciente.

Las reconstrucciones multiplanares y tridimensionales así como la interpretación de las imágenes fueron realizadas en una WorkSpace Philips Brilliance 64D.

Usando remodelado multiplanar doble oblicuo-transverso se midió el diámetro

máximo, mínimo, perímetro y área del anillo aórtico, preferentemente en sístole. El diámetro medio se obtuvo como promedio del diámetro máximo y mínimo.

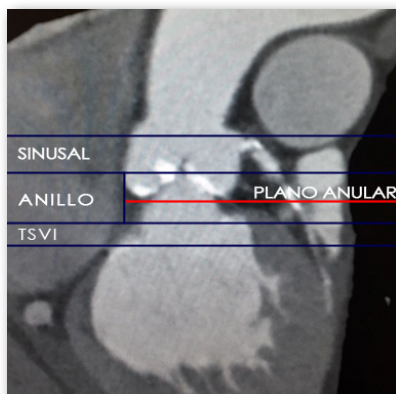
Así mismo calculamos dos variables que se han descrito en la literatura como predictores independientes de IAO significativa (128-130). La primera es el índice de excentricidad mediante la fórmula $1 - (\text{diámetro mínimo} / \text{diámetro máximo})$. Un círculo perfecto tendría un índice de 0 y una elipse se acercaría al 1. Y la segunda es el exceso de tamaño de la prótesis o cover index calculado mediante la fórmula: $(\text{número de prótesis} / \text{diámetro medio del anillo} - 1) \times 100$.

Para la cuantificación y localización del calcio del complejo valvular se realizaron mediciones del volumen (mm^3) en cada una de las zonas de estudio en las imágenes con contraste. De acuerdo a la bibliografía (79, 113) se utilizó un punto de corte empírico de 500 unidades Hounsfield (UH) para discriminar el calcio.

Se evaluó de forma retrospectiva en la fase del ciclo RR que permitiera realizar las mediciones más precisas, generalmente correspondieron con la telediastóle (70-75 % del intervalo RR).

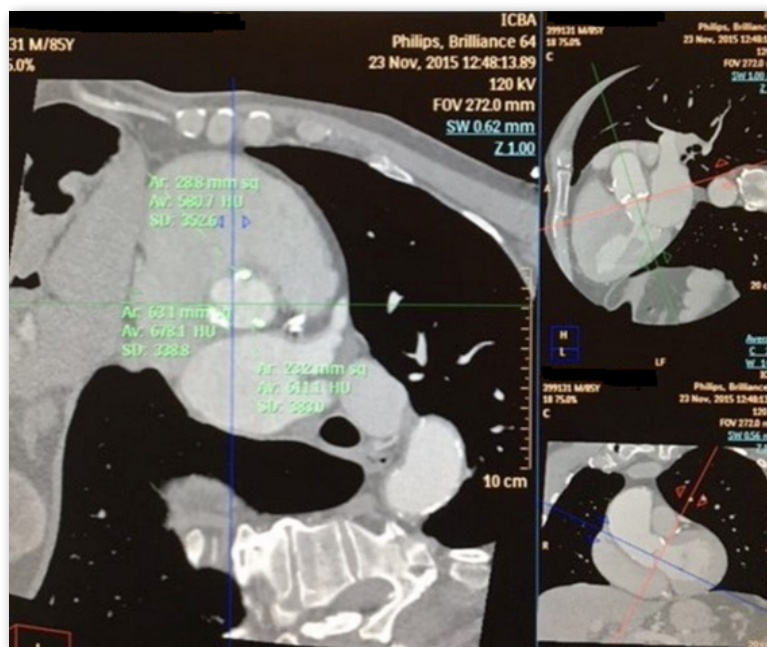
Como muestra la tabla (25), el punto de referencia para realizar la división de los sectores fue el plano anular definido como el plano más basal de unión de las valvas coronarianas. A partir del mismo se cuantificó el calcio en las siguientes zonas interés: TSVI, anillo aórtico y porción sinusal. Cada región a nivel de anillo y porción sinusal se dividió a su vez en tres sectores correspondientes a seno coronario derecho, coronario izquierdo y no coronario. Con la suma de los volúmenes en cada región se obtuvo un volumen total. De esta forma consideramos que quedaría estudiado el calcio de toda la superficie aórtica sobre la que impacta la prótesis.

25 | Imagen del complejo valvular aórtico que muestra la nomenclatura utilizada.



Observe la línea roja que marca el plano anular. TSVI (comprende tres mm por debajo del anillo), anillo aórtico (definido como distancia entre 2 mm por debajo del plano anular hasta 3 mm por encima), porción sinusal (desde 3 mm por encima del plano anular hasta ostium de la arteria coronaria izquierda).

26 | Ejemplo de cuantificación del calcio mediante TCMD.



Reconstrucción multiplanar para cuantificar el calcio. Corte oblicuo simple sagital (arriba a la derecha). Corte oblicuo simple coronal (abajo a la derecha). En grande corte doble oblicuo transverso en donde se realizaron las mediciones del área de tres nódulos de calcio.

II.4 Procedimiento: Implante valvular aórtico transcatéter

El TAVI se realizó, una vez que el paciente firmó el consentimiento informado, en una sala de hemodinámica en ambiente estéril y con anestesia general. El tamaño de la prótesis se decidió de acuerdo al diámetro del anillo medido por TCMD. Por vía transfemoral el modelo de válvula implantada fue la auto-expandible CoreValve® Revalving System, (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) de tercera generación (18 French) y los tamaños utilizados fueron cuatro (número 23 mm, 26 mm, 29 mm y 31 mm). Por vía transapical, la válvula JenaValve™ (JenaValve Technology GmbH, Munich Alemania) en los números 23, 25 y 27 mm según el tamaño del anillo aórtico.

Antes de empezar se colocaba a los pacientes un catéter de marcapasos por vía yugular derecha 5 Fr. En los casos transfemorales, la punción se realizaba mediante fluoroscopia, y se inyectaba contraste a través de un catéter introducido por la arteria femoral contralateral. En los casos transapicales el acceso era a través de toracotomía lateral izquierda.

Se utilizó ETE 2D/3D y aortograma para evaluar el correcto posicionamiento de la válvula durante el procedimiento. Una prótesis se considera alta cuando el flujo de entrada de la prótesis estaba por encima de la inserción basal de las valvas nativas y baja cuando la parte de flujo de salida estaba por debajo de la inserción más basal de las valvas nativas.

La posición de la prótesis se analizó nuevamente una vez finalizado el implante, de forma retrospectiva, por dos cardiólogos experimentados y se excluyeron los pacientes en los que se implantó una prótesis demasiado alta o baja, ya que sería

una causa de IAo diferente a la que estamos analizando en la tesis.

Una vez terminado el procedimiento se procedía al cierre percutaneo de la arteria femoral con Perclose en los casos de acceso femoral o bien al cierre de la toracotomía lateral izquierda en los casos transapicales.

El tratamiento médico post-TAVI fue ácido acetilsalicílico 100 mg indefinidamente y clopidogrel 75 mg durante 6 meses.

II.4.1 TAVI guiado por ecocardiografía transesofágica 3D

El ETE-3D se realizó con un equipo iE33 equipado con sonda transesofágica modelo X7-2t Live 3D matricial de 2.500 elementos (Philips Electronics, Eindhoven, Países Bajos) o bien el ecógrafo EPIQ 7 (Philips Medical Systems, Andover, MA) según disponibilidad. Se realizó la exploración transesofágica bidimensional convencional multiplano, Doppler espectral y color. Además, se obtuvieron en tiempo real imágenes tridimensionales (Live 3D®) y en dos planos ortogonales a 90° simultáneos (procesado Live xPlane® o simplemente X-Plane).

Antes del procedimiento, se tomaron imágenes de la válvula aórtica en modo 3D zoom, y si era necesario, mediante volumen completo con cuatro latidos. Las imágenes volumétricas se analizaron offline usando el QLAB 3DQ versión 9.0 (Philips Medical Systems).

Para supervisar la realización del TAVI, se utilizó la imagen 3D en tiempo real X-Plane 2D y Doppler color de dos planos ortogonales a 135° y 45°. Durante el avance anterógrado y el posicionamiento de la guía, el catéter y el introductor, se vigiló daños al aparato valvular mitral o en el tabique interventricular.

Tras la expansión de la prótesis, evaluamos cualitativamente su expansión óp-

tima circular, la ubicación excéntrica de los velos nativos, el correcto movimiento de los velos aórticos y, cuidadosamente, la presencia de regurgitación periprotésica o transprotésica, daño parietal aórtico u oclusión del *ostium* coronario.

En caso de existencia de insuficiencia aórtica al menos moderada se realizaba sistemáticamente una postdilatación con un catéter de valvuloplastia percutánea con balón. La dilatación con balón se realizaba bajo rápido marcapaseo con 2 cc de suero salino por encima del volumen inicial calculado durante 5 segundos. Posteriormente se reevaluaba nuevamente el grado de regurgitación residual mediante ETE. La realización de una segunda postdilatación quedaba a criterio del operador si persistía la regurgitación significativa. Se consideraba exitosa la postdilatación si reducía al menos un grado la insuficiencia con un resultado final leve o ausente. En caso de persistir IAO significativa a pesar de las postdilataciones y si se sospechaba mal posición de la válvula (muy alta o baja) se evaluaba colocar una segunda prótesis.

II.4.2 Análisis de la calcificación del complejo valvular aórtico mediante ETE 3D

La evaluación de la severidad la calcificación del complejo valvular aórtico se hizo mediante un score que consistía en una escala visual con un rango de 1 a 4 usando ETE 3D en vivo.

Se definió como 1 si no había aumento de la ecogenicidad, 2 si había aumento de la ecogenicidad pero sin dejar sombra acústica, 3 si había aumento de la ecogenicidad con sombra acústica parcial que permitía ver estructuras posteriores y 4 si había aumento de la ecogenicidad con sombra acústica que impedía ver completamente las estructuras posteriores. Para minimizar el efecto de la som-

bra acústica provocada por el calcio se analizaron varios volúmenes de diferentes localizaciones con varios ángulos y direcciones. También se utilizó la adquisición biplanar para poder visualizar en tiempo real dos planos ortogonales.

Esta escala se aplicó en los siguientes niveles del aparato valvular: a nivel del “verdadero” plano anular (formado por la unión de los puntos más basales de las tres valvas en mesosístole) y anillo; y en la porción sinusal o interseno. Además cada zona estudiada se dividió en las tres regiones correspondientes a seno coronario derecho, izquierdo y no coronario. Se analizó con especial atención la protusión del calcio en el TSVI.

La valoración de la calcificación valvular mediante la escala ecocardiográfica la realizaron de forma independiente dos cardiólogos especialistas en imágenes con entrenamiento avanzado según los requisitos de la European Association for Cardiovascular Imaging.

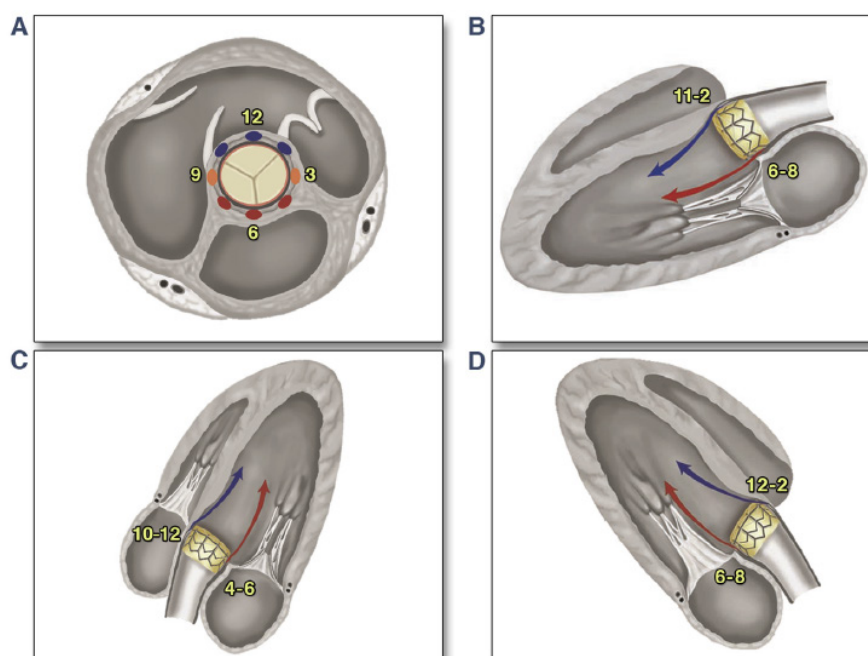
II.4.3 Localización y cuantificación de la insuficiencia aórtica.

Utilizando los criterios del VARC-2, la gravedad de la insuficiencia aórtica paravalvular se evaluó de forma semicuantitativa en el eje corte según el porcentaje de extensión de la señal Doppler en la circunferencia del anillo (<10% del perímetro leve, 10-29% moderada y $\geq 30\%$ severa). También se evaluó cuantitativamente midiendo el área de la vena contracta mediante ETE Doppler 3D con los siguientes puntos de corte: leve 5 a 9 mm², moderada de 10 a 29 mm² y severa >30 mm². Insuficiencia significativa se definió como aquella al menos moderada. Todas las mediciones se tomaron teniendo especial cuidado en identificar el plano anular más apropiado y usando la mayor cantidad de imágenes posibles. Dos observadores

independientes evaluaron la severidad de la insuficiencia y en caso de discrepancia las imágenes eran reevaluadas y consensuadas con un tercer observador.

Tratamos de ser lo más descriptivos posibles y la localización de los jets de insuficiencia aórtica se analizaron según el sector coronario que ocupaba así como mediante la distribución horaria a nivel del anillo. Mostramos un ejemplo de ETT haciendo la salvedad que nosotros usamos ETE.

27 | Representación esquemática de vistas de ETT.



Tomamos como referencia la inserción de la valva tricúspide para marcar la hora 9 del reloj, los jets anteriores correspondientes a hora 10-2 se marcan en azul, los jets posteriores correspondientes a la hora 4 a 8 se marcan en rojo, los jets mediales correspondientes a la hora 9 y los laterales correspondientes a las hora 3 en naranja. Imagen adaptada de Goncalves et al (99).

II.5 Seguimiento a corto y mediano plazo

Se realizó el seguimiento de los pacientes respecto a la mortalidad intrahospitalaria, al éxito del dispositivo, a las complicaciones intrahospitalarias y a la necesidad

de reingreso en el primer mes.

Se adaptaron todas las variables a las definiciones VARC-2. Se definió éxito del dispositivo como supervivencia tras el procedimiento, implante de una sola prótesis en su posición anatómica adecuada y normofuncionante (gradiente medio < 20 mmHg o velocidad máxima < 3 m/s y ausencia de IAo moderada o grave). Dentro de las complicaciones intrahospitalarias incluimos complicaciones inmediatas (taponamiento que requiere drenaje, fallo del implante primario, embolización protésica, infarto agudo de miocardio y cirugía cardíaca de urgencia), complicaciones respiratorias, complicaciones renales, hemorragias y complicaciones vasculares, infecciones, implante de marcapasos, fibrilación auricular de nueva aparición e ictus.

Así mismo se realizó el análisis del seguimiento de las características ecocardiográficas de los pacientes que incluyó gradiente aórtico medio, área valvular, insuficiencia aórtica, FEy y PSAP.

II.6 Análisis estadístico

Para el estudio, se ha recogido información de un total de 85 pacientes, sobre los que se han analizado y recogido un total de 98 características.

El análisis estadístico se ha hecho utilizando el software SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Para el tratamiento de los gráficos se utilizó tanto SPSS como Excel (versión 2013).

Se determinaron a lo largo del estudio medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. La normalidad de la distribución de las variables continuas se ha testado utilizando la *prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra*, de manera que posteriormente los datos han sido analizados en base a los resultados obtenidos. El análisis descriptivo de las variables cualita-

tivas categóricas se midió a través de *frecuencias y porcentajes*.

En lo respectivo al análisis estadístico inferencial, los contrastes de hipótesis fueron evaluados utilizando el apropiado test paramétrico, en caso de variables de distribución normal, o no paramétrico en caso contrario. Cuando los datos experimentales eran medidos a través de escalas continuas que siguieran una distribución normal, se utilizó el *test t de Student para 2 muestras independientes*. En caso de que dichas escalas no se distribuyeran según la normalidad, se usó la *prueba no paramétrica U de Mann-Whitney*. Para contrastar la independencia entre variables categóricas se ha hecho uso de la *prueba de independencia Chi Cuadrado de Pearson* y del *test exacto de Fisher*.

La localización y las características anatómicas de la calcificación del complejo valvular aórtico se han recogido mediante TCMD y ETE 3D. Para la verificación de la escala ETE 3D (escala categórica) con respecto a TCMD (escala continua) se realizó un estudio de la correlación entre ambas mediciones de las características anatómicas, así como un análisis de las diferencias entre grupos mediante el análisis de la varianza ANOVA para aquellas variables que siguen una distribución normal o mediante la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis, en caso contrario.

Además, los resultados de la prueba ETE 3D han sido valorados por dos observadores diferentes, por lo que se utiliza el *coeficiente Kappa de Cohen* para evaluar el grado de concordancia no aleatoria entre los dos observadores que determinan los resultados de la prueba.

Se completó el estudio con un *análisis de curvas de Características Operativas para el Receptor (curvas ROC, por sus siglas en inglés)*. Como variables de clasificación se consideraron las categorías significativas de la Insuficiencia Aórtica (IA) y de la Post-Dilatación (PD), y se utilizarán los valores de cuantificación de calcio

en diferentes regiones de interés metodológico para predecirlas. Los puntos de corte del calcio en las distintas regiones se establecieron de manera que tuvieran una especificidad y sensibilidad mayor a 0.7 en cada caso posible.

12. Resultados

12. 1 Características basales de la población y del procedimiento.

Se realizaron un total de 85 procedimientos en pacientes con EA grave sintomática con indicación de sustitución valvular y alto riesgo quirúrgico o inoperables. La media de edad fue de $82,8 \pm 4,4$ años (con una edad mínima de 72 años y máxima de 91 años) y el 52,3 % era de sexo femenino. El síntoma más frecuente fue la disnea en CF III-IV (81,4%), seguido de la angina (27,9%) y el síncope (4,7%). En la tabla **28** se muestran las características clínicas basales de la población según la presencia de IAo significativa o no. No se encontraron diferencias significativas entre las características clínicas de ambos grupos.

28 | Características clínicas basales de la población (n=85) según la presencia de insuficiencia aórtica significativa después del TAVI

	Total (N=85)	Insuficiencia Aórtica		p
		No Significativa (n=65)	Significativa (n=17)	
Edad (años)	82.8 (4.4)	83.2 (4.6)	81.3 (3.7)	0,091
Sexo femenino	45 (52.3%)	35 (50.7%)	10 (58.8%)	0,549
IMC	25.7 (4.3)	25.5 (4.3)	26.3 (4.4)	0,573
Hipertensión arterial	81 (94.2%)	65 (94.2%)	17 (94.1%)	1,000
Dislipemia	73 (84.9%)	58 (84.1%)	15 (88.2%)	1,000
Diabetes mellitus	35 (40.7%)	27 (39.1%)	8 (47.1%)	0,551
EVP	26 (30.2%)	24 (34.8%)	2 (11.8%)	0,081
IAM previo	40 (46.5%)	31 (44.9%)	9 (52.9%)	0,553
CRM previa	17 (19.8%)	14 (20.3%)	3 (17.7%)	1,000
ATC previa	45 (52.3%)	38 (55.1%)	7 (41.2%)	0,304
ICTUS previo	12 (14%)	12 (17.4%)	0 (0%)	0,113
FA	36 (41.9%)	28 (40.6%)	8 (47.1%)	0,628
Acla Cr (ml/min)	48.7 (15.6)	49.3 (15.5)	46.2 (16)	0,431
EPOC	30 (34.9%)	22 (31.9%)	8 (47.1%)	0,240
Disnea	83 (96.5%)	66 (95.7%)	17 (100%)	1,000
NYHA III-IV	70 (81.4%)	58 (84.1%)	12 (70.6%)	0,201
Angina	24 (27.9%)	21 (30.4%)	3 (17.7%)	0,376
Síncope	4 (4.7%)	4 (5.8%)	0 (0%)	0,581
ICC	57 (66.3%)	44 (63.8%)	13 (76.5%)	0,400

IMC: índice de masa corporal; EVP: enfermedad vascular periférica; IAM: infarto agudo de miocardio; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; ATC: angioplastia; FA: fibrilación auricular; Acla Cr: aclaramiento de creatinina calculado con fórmula MDRD

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar

Como vemos en la tabla 29, la puntuación media en las escalas de riesgo quirúrgico fue: EuroSCORE logístico $22,7 \pm 6,3\%$, EuroSCORE-II $11,2 \pm 5,2\%$; STS $10,6 \pm 3,6\%$. Hubo un 18,6% de pacientes considerados frágiles (según criterios Fried et al) y; comparado con el grupo sin IAo significativa, los pacientes con IAo significativa eran más frágiles (14,5 % vs 35,3% respectivamente; $p=0,04$).

Se implantó la válvula CoreValve por vía transfemoral a un total de 75 pa-

cientes (88,4 %) y la JenaValve por vía transapical a 10 pacientes (11,6%). En un paciente fue necesario implantar una segunda válvula sobre la primera durante el mismo procedimiento (Valve in valve) debido a un implante bajo de la primera que dejaba insuficiencia aórtica severa.

Según la definición de éxito del dispositivo del VARC-2 (supervivencia tras el procedimiento, implante de una sola prótesis en su posición anatómica adecuada y normofuncionante (gradiente medio < 20 mmHg o velocidad máxima < 3 m/s y ausencia de IAo moderada o grave), éste se consiguió en 68 pacientes (79,8%). Los pacientes sin éxito fueron uno por fallo del implante y 17 por IAo moderada.

El 32.6% de la población requirió PD y se consideró exitosa en el 39.2% de los casos. Los 17 pacientes con IA final significativa (100%) fueron tratados con PD sin resultar exitosa. Tres pacientes (3,4%) murieron durante la hospitalización.

29 | Características del procedimiento según la presencia de insuficiencia aórtica significativa después del TAVI

	Total (N=85)	Insuficiencia Aórtica		p
		No Significativa (n=68)	Significativa (n=17)	
Score STS	10.6 (3.6)	10.5 (3.7)	10.7 (3.1)	0,5726
Euroscore II	11.2 (5.2)	10.7 (5.3)	12.7 (4.7)	0,1373
Euroscore log	22.7 (6.3)	22.5 (6.5)	23.7 (5.5)	0,4219
Fragilidad	16 (18.6%)	10 (14.5%)	6 (35.3%)	0,0484*
Tipo de válvula				0,9843
CoreValve	75 (88.4%)	60 (88.4%)	15 (88.2%)	
26 mm	24 (32%)	22 (36.6%)	2 (13.3%)	
29 mm	34 (45.3%)	26 (43.3%)	8 (53.3%)	
31 mm	17 (22.6%)	12 (20%)	5 (33.3%)	
Jena Valve	10 (11.6%)	8 (11.6%)	2 (11.8%)	
23 mm	2 (20%)	2 (25%)		
25 mm	6 (60%)	4 (50%)	2 (100%)	
27 mm	2 (20%)	2 (25%)		
Vía de acceso				1.000
Transapical	11 (12.8%)	9 (13%)	2 (11.8%)	
Transfemoral	75 (87.2%)	60 (87%)	15 (88.2%)	
Segunda Prótesis	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (6.3%)	
Necesidad de posdilatación	28 (32.6%)	11 (15.9%)	17 (100%)	<0.0001***
Postdilatación exitosa	11 (39.2%)	11 (39,2%)	0 (0%)	<0.0001***

Los valores expresan n (%) o media + - desviación estándar

Para la significación, * hace referencia a un p-valor significativo y *** a un p-valor altamente significativo.

Las características ecocardiográficas según la presencia o no de IAo se presentan en la **tabla 30**. No hubo diferencias significativas respecto a los diámetros ventriculares ni espesores parietales. Tampoco en el área, velocidad máxima, gra-

dientes y PSAP entre ambos grupos. El grupo con IAo significativa tuvo menor Fey (53 % vs 45 %; p 0,0127). Hubo un 7 % de EA severa de bajo flujo y bajo gradiente paradójico.

30 | Características ecocardiográficas basales según la presencia de insuficiencia aórtica significativa después del TAVI

	Total	Insuficiencia Aórtica		p
		No Significativa(n=68)	Significativa (n=17)	
DDVI (mm)	48.4 (7.1)	47.8 (6.9)	51.2 (7.7)	0,1258
DSVI (mm)	32.9 (8.5)	32.2 (8.6)	35.6 (7.4)	0,1425
S (%)	13.3 (2.2)	13.5 (2.4)	12.8 (1.5)	0,2231
FE (%)	51.5 (12.2)	53 (12)	45.1 (11.4)	0,0127*
Área valvular (cm ²)	0.64 (0.2)	0.66 (0.21)	0.56 (0.15)	0,0705
Area indexada (cm ² /m ²)	0.36 (0.12)	0.38 (0.12)	0.31 (0.08)	0,0616
Velocidad (m/s)	4.2 (0.5)	4.2 (0.5)	3.9 (0.6)	0,0861
Grad Max (mmHg)	75.4 (22.3)	76 (20.2)	72.6 (29.8)	0,5470
Grad Med (mmHg)	45.9 (15)	46.4 (12.9)	43.9 (21.8)	0,1599
PSAP	51.3 (10)	50.4 (9.5)	54.9 (11.3)	0,1963
EAo BF/BG (%)	6 (7)	3 (4.4)	3 (17.7)	0,0886
Ins. Aórtica Previa				0,4455
Ausente	74 (86%)	58 (84.1%)	16 (94.1%)	
Leve	12 (14%)	11 (15.9%)	1 (5.9%)	

DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; S: septum; FE: fracción de eyección; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; EAo BF/BG: estenosis aórtica bajo flujo/bajo gradiente.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar

Para la significación, * hace referencia a un p-valor significativo y ** a un p-valor altamente significativo.

Una vez conocidas las características de nuestra muestra poblacional pasará a responder a los objetivos específicos de nuestro trabajo. Las secciones 12.2, 12.3 y 12.4 se han planteado para responder a nuestro primer objetivo, es decir para analizar la calcificación del complejo valvular aórtico mediante ETE 3D live y compararlo con TCMD. Las secciones 12.5, 12.6, 12.7 buscan dar respuesta a nuestro segundo objetivo, es decir identificar mediante ETE 3D el impacto de la cantidad y

localización de la calcificación del complejo valvular aórtico, en la presencia y severidad de la insuficiencia aórtica y sobre la necesidad de utilizar sobredilatación con balón. En el último punto respondemos al tercer objetivo mediante el análisis de los datos del seguimiento clínico inmediato y ecocardiográfico a mediano plazo, prestando especial atención a aquellos pacientes con mayores grados de calcificación.

12.2 Distribución de la calcificación medida mediante TCMD y su relación con la presencia de insuficiencia aórtica y necesidad de sobredilatación.

La media total del volumen de calcio en la muestra fue de $968.5 \pm 833.3 \text{ mm}^3$, siendo el valor mínimo de 23 mm^3 y el máximo de 3250 mm^3 . La media de distribución del calcio por sectores fue: a nivel del TSVI $42 \pm 77.8 \text{ mm}^3$, en el anillo $276 \pm 278.3 \text{ mm}^3$ y en la porción sinusal $655.3 \pm 534.2 \text{ mm}^3$. La válvula más calcificada fue la no coronariana [mediana 100 mm^3 , RI (0-450)], seguida de la coronariana izquierda [mediana 75 mm^3 , RI (25-387 mm^3)] y seguida de la coronariana derecha [mediana 50 mm^3 , RI (0-131)].

La **tabla 31** compara los volúmenes y la distribución de la calcificación dicotomizado según la presencia de IAo significativa y la necesidad de PD.

31 | Volumen de Calcio (mm3) en las distintas regiones según la presencia de IA no significativa vs IA significativa y según la necesidad de postdilatación o no.

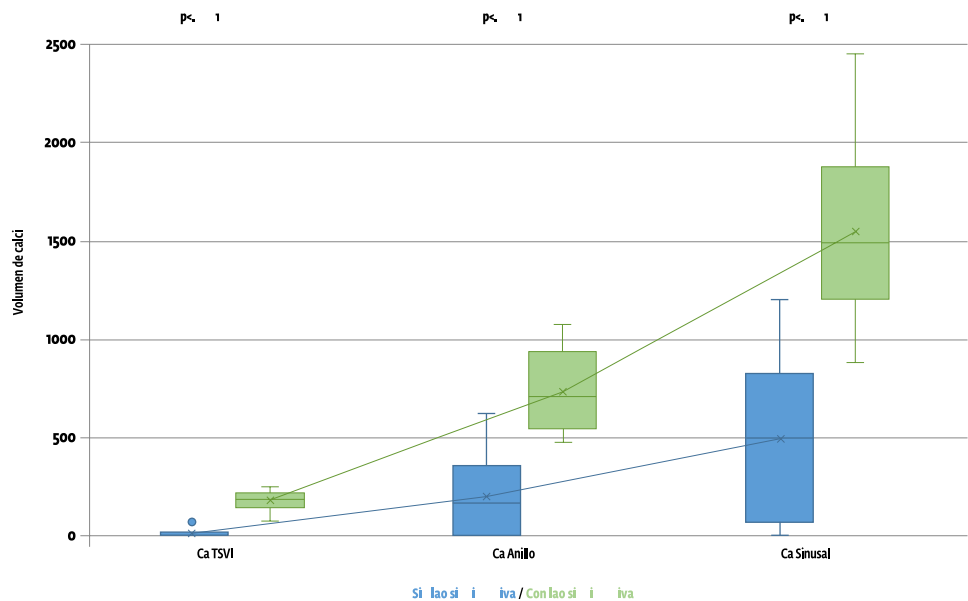
	Insuficiencia Aórtica			Necesidad de Postdilatación		
	No Significativa (n=68)	Significativa (n=17)	p	No (n=57)	Si (n=28)	p
Ca Total	617,8 (464,7)	2391,9 (296,4)	**	496,3 (394,7)	946,5 (621,6)	**
Ca TSVI	5 (13,7)	192 (39,9)	**	0,8 (4,5)	127,2 (88,7)	**
Ca anillo total	164 (154,5)	730,5 (190,7)	**	121,1 (121,2)	596,8 (233,6)	**
Ca anillo SCD	41,7 (71,6)	144,5 (307,2)	**	31,6 (59,2)	125,2 (246,2)	**
Ca anillo SCI	47,8 (82,6)	345,3 (352,1)	**	36,3 (66,7)	252,1 (305,6)	**
Ca anillo SNC	76,5 (114,4)	240,8 (225)	**	53,6 (89,2)	223,8 (198,8)	**
Ca sinusal total	447,8 (325,7)	1497,3 (355)	**	373,4 (289,4)	1239,2 (444,1)	**
Ca sinusal SCD	113,5 (139,5)	198,1 (423,5)	**	103,7 (132,2)	185,1 (342,6)	**
Ca sinusal SCI	140 (190)	647,5 (413,9)	**	127,3 (167,9)	474,4 (422,8)	**
Ca sinusal SNC	193,2 (248,6)	651,6 (570,9)	**	141 (179,9)	579,6 (502,1)	**

Ca: calcio; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; SCD: seno coronario derecho; SCI: seno coronario izquierdo; SNC: seno no coronario; Dif: máxima diferencia. Los valores expresan media +desviación estándar de mm3 de calcio.

Para la significación, * hace referencia a un p-valor significativo y ** a un p-valor altamente significativo.

La gráfica **32** y **33** muestra los resultados mediante un diagrama de caja y bigotes o Boxplots.

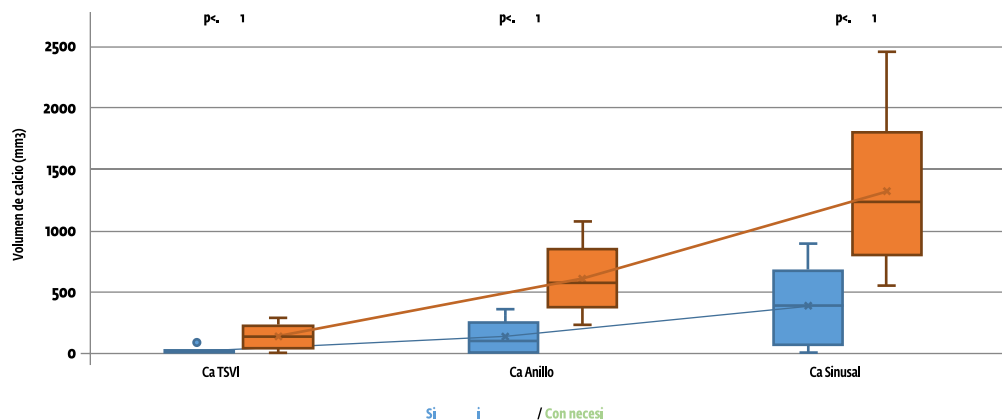
32 | Distribución del calcio (mm³) según score TCMD de acuerdo a la presencia de Insuficiencia aórtica significativa.



Distribución de volúmenes de calcio según presencia de IAo moderada o no. El volumen de calcio (mm³) fue significativamente mayor en el grupo con IAo significativa [Ca TSVI 191 (176-210), Ca anillo total 698 (569-887) y porción sinusal 1492 (1308-1680)] respecto al que no [Ca TSVI 0 (0-0), Ca anillo total 181 (0-270) y Ca sinusal total 530 (100-710)]

Valores expresados en mediana y rango intercuartílico.

33 | Distribución del calcio (mm³) según score TCMD de acuerdo a la necesidad de postdilatación.

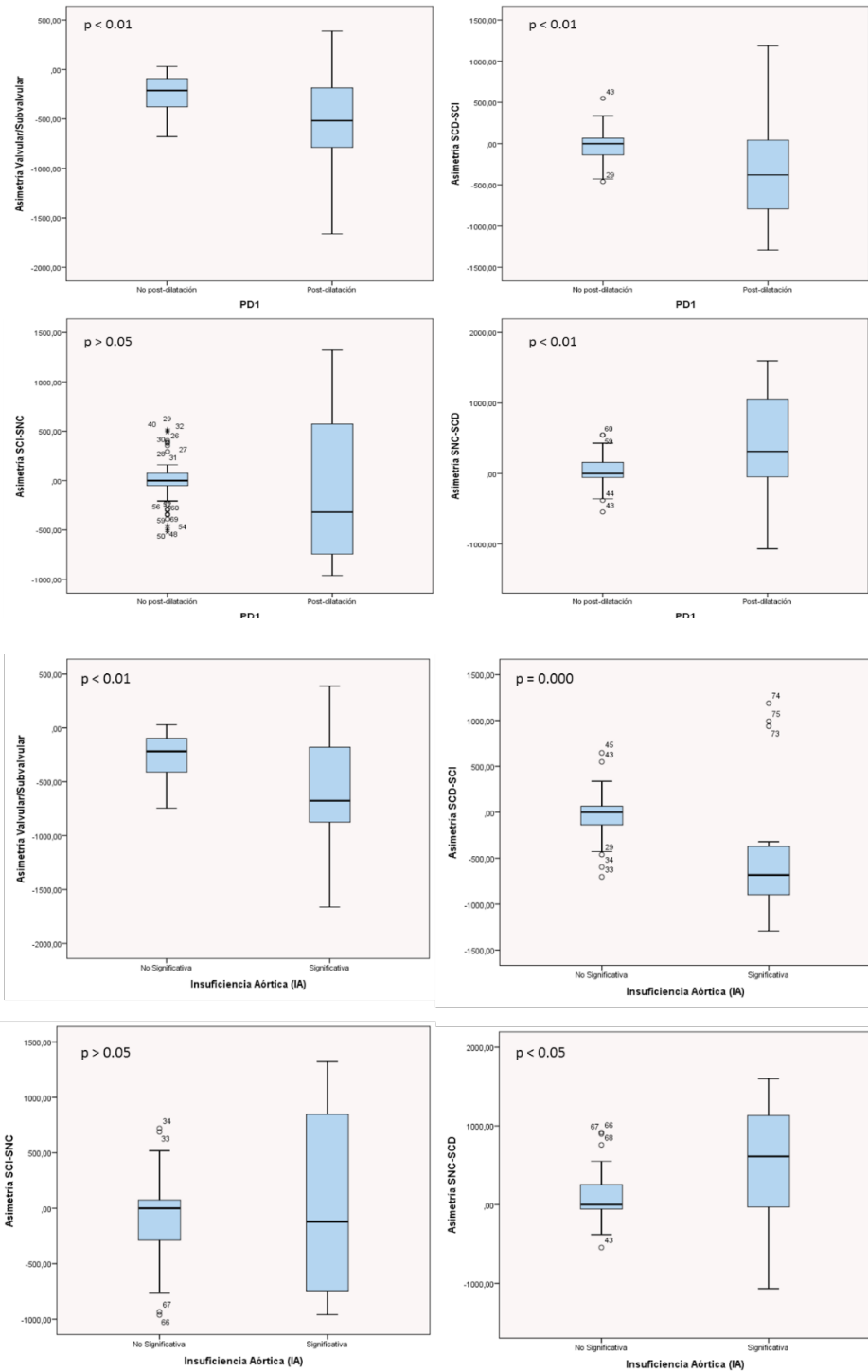


Distribución de volúmenes de calcio según la necesidad de postdilatación o no. El volumen de calcio (mm³) fue significativamente mayor en el grupo que requirió PD [Ca TSVI 171 (44-198), Ca anillo total 566 (417-774) y porción sinusal 1230 (873-1578)] respecto al que no [Ca TSVI 0 (0-0), Ca anillo total 93 (0-228) y Ca sinusal total 408 (92-602)]

Valores expresados en mediana y rango intercuartílico.

Además, se ha analizado la asimetría de la calcificación del CVA en las distintas regiones estudiadas (34). Se analizó la asimetría entre la calcificación del aparato valvular y subvalvular ($\text{Ca TSVI} + \text{Ca total anillo} - \text{Ca total sinusal}$). El hecho de que esta asimetría venga dada por valores negativos se debe a que el volumen de calcio presentado en la región sinusal es superior a la presentada en TSVI y en anillo. También se analizó la asimetría entre los diferentes senos coronarios. Podemos observar cómo en el grupo de pacientes sin IAo y que no necesitaron PD presentaban distribuciones de calcio más homogéneas (cajas más pequeñas es decir con menor dispersión de datos y con medianas más próximas a cero) tanto a nivel del aparato valvular/subvalvular como interseno.

34 | Asimetría de la calcificación del CVA según necesidad de PD y presencia de IAo.



En resumen, un volumen de calcio mayor a nivel del TSVI, del anillo o de la porción sinusal se asoció de forma estadísticamente significativa a la presencia de IAo significativa y a la necesidad de PD. También observamos como los pacientes con IAo significativa y necesidad de PD tienen una distribución más asimétrica del calcio tanto a nivel del aparato valvular y subvalvular así como entre los senos coronarios.

• Otras variables medidas por TCMD:

La media del área del anillo fue 457 ± 122 mm² y la media del perímetro fue de 75 ± 13 mm. La media del diámetro máximo y mínimo fue de $25,9 \pm 3,9$ mm y $22,3 \pm 3,6$ mm respectivamente. El índice de excentricidad fue de $0,14 \pm 0,075$. El exceso relativo del tamaño de la prótesis (cover index) fue del $18,3 \pm 7,9$ %. Un cover index más bajo se asoció a presencia de IAo significativa ($19,4 \pm 8,1$ vs $13,3 \pm 5,1$ %; $p = 0,0025$)

35 | Otras variables medidas por TCMD

	Total	Insuficiencia Aórtica		p
		No significativa	Significativa	
Diámetro medio (mm)	24.1 (3.6)	23 (3.7)	25.5 (2.4)	0,0044**
Perímetro (mm)	75.4 (12.7)	73.8 (13)	81.6 (8.9)	0,0143*
Área (mm ²)	457.1 (122.2)	430.6 (115.7)	564.5 (84.3)	0.0001**
IE	0.14 (0.07)	0.10 (0.05)	0.15 (0.07)	0,062
ERP (%)	18.3 (7.9)	19.4 (8.1)	13.3 (5.1)	0,0025**

Los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar

IE: índice de excentricidad ; ERP: exceso relativo del tamaño de la prótesis o cover index.

Para la significación, * hace referencia a un p-valor significativo y ** a un p-valor altamente significativo.

12.3 Distribución de la calcificación medida mediante la escala ETE 3D en vivo y su relación con la presencia de insuficiencia aórtica y necesidad de sobredilatación.

Se muestra la escala de calcio ETE 3D en tiempo real en los grupos con y sin IAo significativa así como con necesidad de PD. Recordemos que utilizamos una escala semicuantitativa de 1 a 4 que corresponde desde ausencia de aumento de ecogenicidad hasta aumento de ecogenicidad con sombra total posterior.

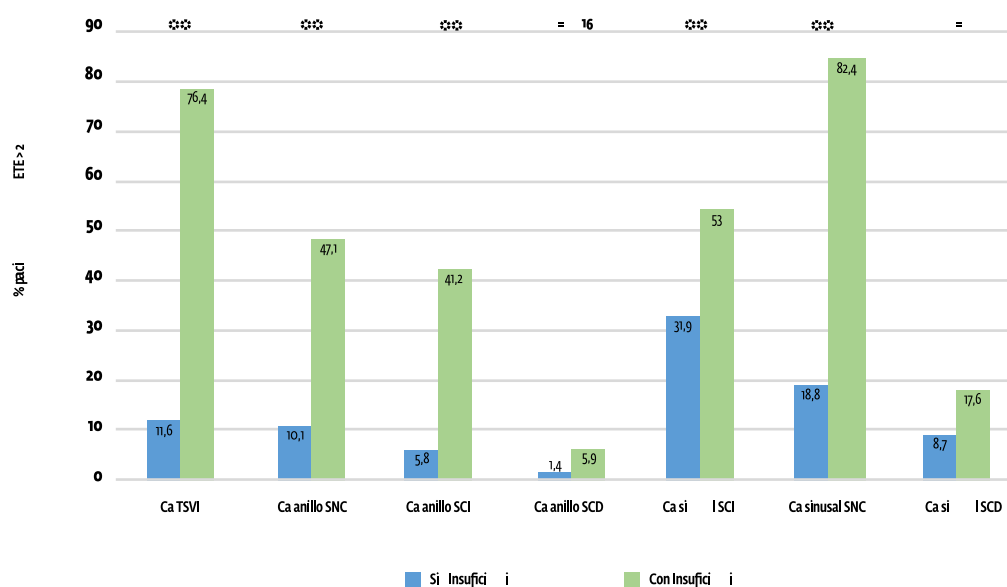
36 | Distribución de escala calcio ETE 3D

ETE 3D	IA no significativa n (%)	IA significativa n (%)	No PD n (%)	Sí PD n (%)
Calcio TSVI				
No aumento de la ecogenicidad	61 (71%)	0	45 (77.5%)	6 (21.4%)
Aumento de la ecogenicidad sin sombra acústica	12 (17.3%)	1 (5.9%)	10 (17.2%)	1 (3.6%)
Aumento de la ecogenicidad con sombra parcial	8 (11.6%)	13 (76.4%)	3 (5.2%)	18 (64.2%)
Aumento ecogenicidad con sombra total	0	3 (17.6%)	0	3 (10.7%)
Calcio Anillo CI				
No aumento de la ecogenicidad	59 (85.5%)	3 (17.6%)	51 (87.9%)	11 (39.3%)
Aumento de la ecogenicidad sin sombra acústica	6 (8.7%)	7 (41.2%)	6 (10.3%)	7 (25%)
Aumento de la ecogenicidad con sombra parcial	4 (5.8%)	2 (11.8%)	1 (1.7%)	5 (17.9%)
Aumento ecogenicidad con sombra total	0%	5 (29.4%)	0	5 (17.9%)
Calcio Anillo CD				
No aumento de la ecogenicidad	62 (89.9%)	13 (76.5%)	54 (93.1%)	21 (75%)
Aumento de la ecogenicidad sin sombra acústica	6 (8.7%)	3 (17.6%)	4 (6.9%)	5 (17.8%)
Aumento de la ecogenicidad con sombra parcial	1 (1.4%)	1 (5.9%)	0	1 (3.6%)
Aumento ecogenicidad con sombra total	0	0	0	1 (3.6%)
Calcio Anillo NC				
No aumento de la ecogenicidad	49 (71%)	6 (35.3%)	44 (75.9%)	11 (39.3%)
Aumento de la ecogenicidad sin sombra acústica	13 (18.8%)	3 (17.6%)	12 (20.7%)	4 (14.3%)
Aumento de la ecogenicidad con sombra parcial	7 (10.1%)	6 (35.3%)	2 (3.4%)	11 (39.3%)
Aumento ecogenicidad con sombra total	0	2 (11.8%)	0	2 (7.1%)
Calcio Sinusal SNC				
No aumento de la ecogenicidad	51 (73.9%)	3 (17.6%)	44 (75.9%)	10 (35.7%)
Aumento de la ecogenicidad sin sombra acústica	5 (7.2%)	0	4 (6.9%)	1 (3.6%)
Aumento de la ecogenicidad con sombra parcial	11 (15.9%)	5 (29.4%)	9 (15.5%)	7 (25%)
Aumento ecogenicidad con sombra total	2 (2.9%)	9 (52.9%)	1 (1.7%)	10 (35.7%)
Calcio Sinusal SCD				
No aumento de la ecogenicidad	53 (76.8%)	13 (76.5%)	46 (79.3%)	20 (71.4%)
Aumento de la ecogenicidad sin sombra acústica	10 (14.5%)	1 (5.9%)	7 (12.1%)	4 (14.3%)
Aumento de la ecogenicidad con sombra parcial	6 (8.7%)	0	5 (8.6%)	1 (3.6%)
Aumento ecogenicidad con sombra total	0	3 (17.6%)	0	3 (10.7%)
Calcio Sinusal SCI				
No aumento de la ecogenicidad	45 (65.2%)	6 (35.3%)	41 (70.7%)	10 (35.7%)
Aumento de la ecogenicidad sin sombra acústica	2 (2.9%)	2 (11.8%)	2 (3.4%)	2 (7.1%)
Aumento de la ecogenicidad con sombra parcial	18 (26.1%)	1 (5.9%)	14 (24.1%)	5 (17.9%)
Aumento ecogenicidad con sombra total	4 (5.8%)	8 (47.1%)	1 (1.7%)	11 (39.3%)

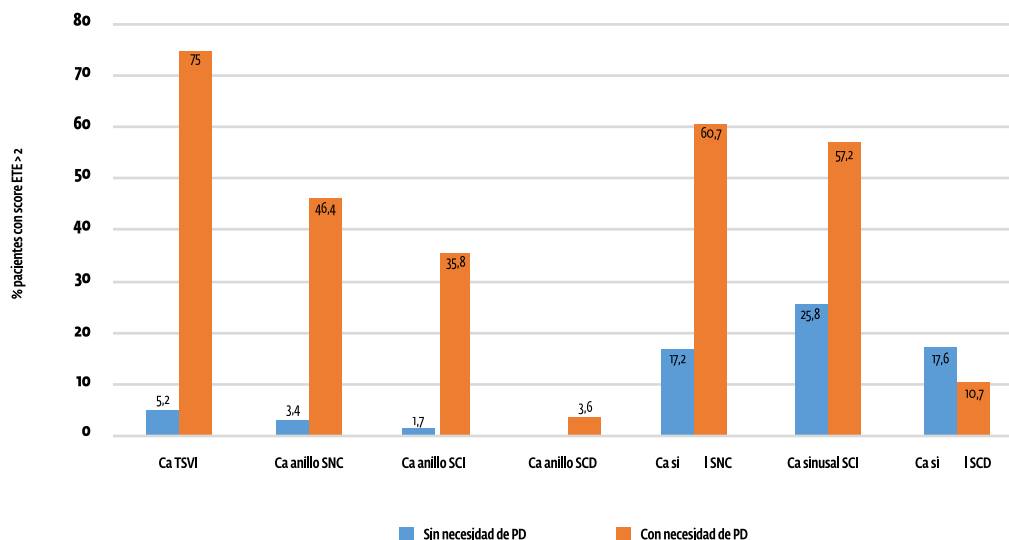
Como muestra la tabla 37, la puntuación de calcio fue significativamente mayor en los pacientes que quedaron con IAo significativa a nivel del TSVI, en el anillo NC y CI (correspondería con la parte posterior y laterales del anillo u horas 8-4) y en la porción sinusal a nivel de los senos no coronario y coronario izquierdo.

Cabe resaltar la importancia de la calcificación a nivel del aparato subvalvular ya que el 76.4% de los pacientes con IAo significativa y el 75% de los que tuvieron necesidad de posdilatación tuvieron un score >2 en el TSVI. La válvula más calcificada fue la no coronaria, seguida de la izquierda y seguida de la derecha. En la tabla 38 se muestran los resultados del score de calcio según la necesidad de PD o no. Al igual que los resultados obtenidos por TCMD se observó mayor grado de calcificación en todos los sectores del CVA en el grupo que requirió maniobra de postdilatación.

37 | Pacientes con score Ca ETE>2 en las diferentes partes del CVA según presencia de IAo significativa o no gráfico. P-valor ** = Altamente significativo



38 | Pacientes con score Ca ETE>2 en las diferentes partes del CVA según la necesidad de postdilatación



12.4 Verificación de la Escala ETE 3D en vivo con respecto a TCMD

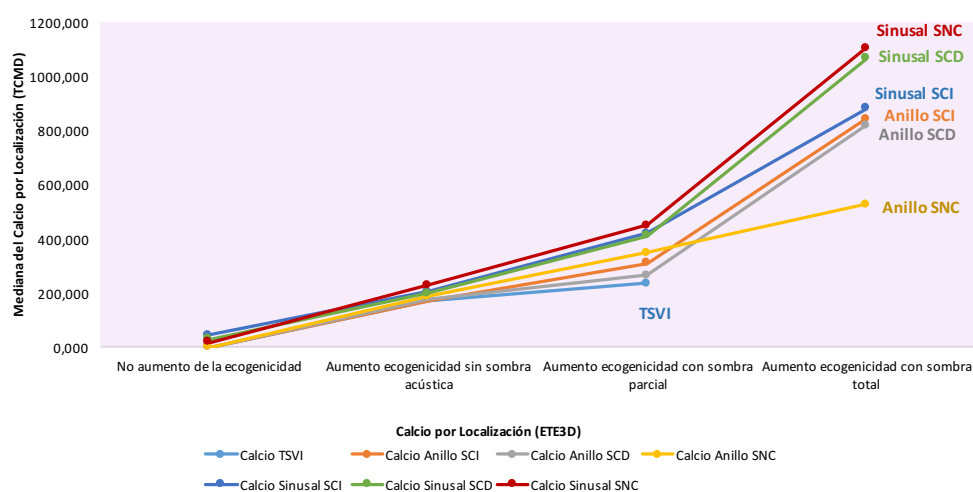
Para la valoración de la escala ETE 3D se plantea un análisis de la varianza no paramétrico, con una valoración inicial de la correlación entre las variables medidas de cuantificación de calcio en distintas localizaciones con ambas pruebas. El análisis de la correlación entre las variables de ambas técnicas muestra una alta relación directa entre ambas técnicas: a mayor nivel de calcio existente en una localización por TCMD, se asigna una puntuación más alta en la escala observada en la ETE 3D (39). La correlación observada entre ellas es superior a 0.9 en todos los casos, lo que muestra una correlación muy elevada entre ambas. Sólo en el caso del calcio TSVI la correlación es algo menor ($r=0.8$), siendo aun así un valor que atribuye una alta relación.

39 | Correlación entre variables que evalúan la calcificación del complejo valvular aórtico en distintas localizaciones entre la prueba TCMD y ETE3D

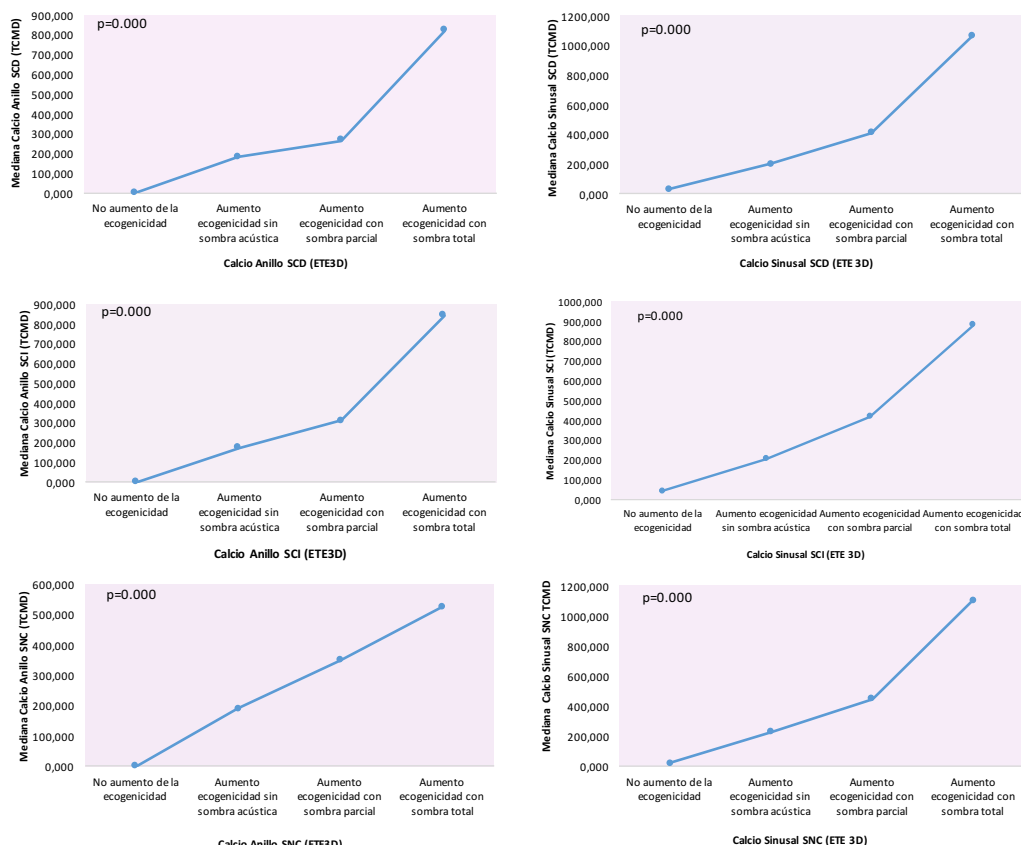
TCMD-ETE3D	Correlación de Pearson
Calcio TSVI	0.814
Calcio Anillo CI	0.901
Calcio Anillo CD	0.938
Calcio Anillo NC	0.906
Calcio Sinusal SCI	0.918
Calcio Sinusal SCD	0.907
Calcio Sinusal SNC	0.910

La verificación de la escala se completa con un análisis de la varianza no paramétrico (40, 41). El análisis de Kruskal-Wallis determina una diferencia significativa en el valor de calcio recogido en todas las localizaciones entre las cuatro puntuaciones de la escala ETE 3D, mostrándose una tendencia directa en todos los casos; esto es, se muestra como a mayor valor de mm³ de calcio cuantificados por TCMD, mayor categoría se establece en ETE 3D, como es esperable.

40 | Verificación de la Escala ETE 3d. Análisis conjunto de la ecogenicidad presentada en ETE 3D en comparación con el nivel de calcio medido en TCMD



41 | Verificación de la Escala ETE 3D. Análisis individual de la ecogenicidad presentada en ETE 3D en comparación con el nivel de calcio medido en TCMD.



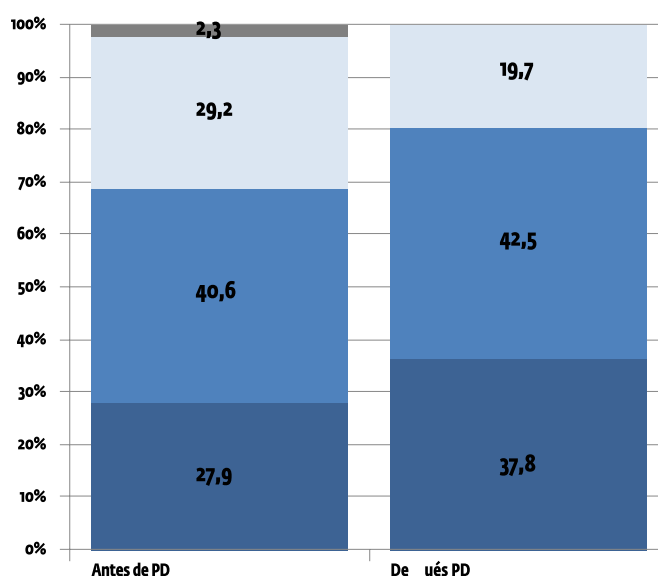
12.5 Análisis de la insuficiencia aórtica residual y su relación con la calcificación

Inmediatamente después de la expansión de la prótesis, la IAO grave se observó en 2 pacientes (2.3%), IAO moderada en 25 pacientes (29.2%), IAO leve en 35 pacientes (40.6%) y ausente en 24 pacientes (27.9%). Se realizó postdilatación en el 32.9% de los pacientes y ésta fue exitosa, es decir se redujo al menos un grado la insuficiencia con un resultado final leve o ausente, en el 39.28%. En el grupo con

IAo significativa la media del porcentaje de extensión de la señal Doppler color en el eje corto se redujo de $24.9 \pm 7\%$ a $13.7 \pm 5.9\%$ ($p < 0.0001$).

Como muestra la tabla **42** finalmente se observó ausencia de IAo en el 37.8 % , IAo leve en el 42.5% y moderada en el 19.7 % de la población. No hubo ningún caso de IAo grave.

42 | Insuficiencia aórtica antes y después de la postdilatación (PD).



■ IAo grave ■ IAo moderada ■ IAo leve ■ inIAo

Respecto a la distribución de los jets observamos que de los 17 pacientes con IAo moderada, nueve tenían un único jet, siete tenían dos jets y uno múltiples jets.

Respecto a la relación entre la localización de la insuficiencia aórtica residual y la zona de máxima calcificación observamos que 14 de los 17 pacientes (82%) con IAo significativa, tenían el orificio de regurgitación en la zona de máxima calcificación ($p=0.01$).

Recordemos que la descripción de la localización de los jets la hicimos a nivel

del anillo según las horas de un reloj y a nivel sinusal según su relación con cada uno de los senos. A modo de hacerlo más didáctico en las gráficas expresamos la hora 4-8 como zona CD, hora 12-4 como zona CI y 8-12 como zona NC.

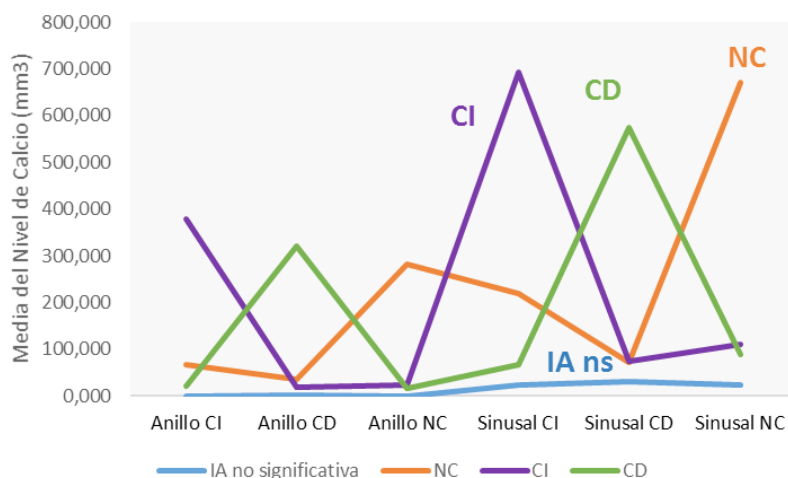
A continuación, en **43** y **44**, se observa como la localización del origen del jet corresponde con la zona de mayor calcificación valvular.

Es decir, aquellos pacientes con un orificio del jet a nivel del SCD o del anillo 4-8 hs presentan valores más altos de calcio a nivel del SCD (1081.3 ± 99.3) o del anillo en dicha hora (782 ± 113.1). Así mismo ocurre con las diferentes localizaciones a nivel de CI y NC.

43 | Volumen de calcio en las regiones Anillo SCI, Anillo SCD, Anillo SNC, Sinusal SCI, Sinusal SCD y Sinusal SNC, según las localizaciones (NC, CI, CD) de la IA de grado 2

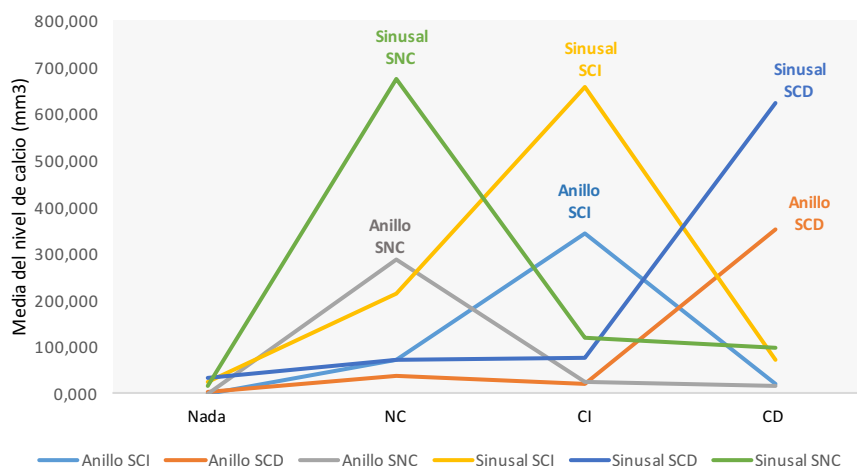
Localización IA de grado 2	NC	CI	CD
Calcio Anillo CI	181.1±47	736.8 ± 308.1	0±0
Calcio Anillo CD	6.6±18.7	9.5±15.7	782 ± 113.1
Calcio Anillo NC	453.6±117.1	57.2±71.9	40.3±39.1
Calcio Sinusal CI	543±197.3	1089 ± 149.6	43±39
Calcio Sinusal CD	0±0	20.7±37.9	1081.3 ± 99.3
Calcio Sinusal NC	1208.9 ± 179.3	181.5±236.9	106±50.2

44 | Relación entre la localización de la Insuficiencia Aórtica Final y la localización de la calcificación en cada región: Anillo CI, Anillo CD, Anillo NC, Sinusal SCI, Sinusal SCD y Sinusal SNC.



En el grupo de pacientes con CoreValve®, se observó la misma relación entre de localización de la IAo y la zona de mayor calcifiación que la observada en la muestra completa **(45)**.

45 | Relación entre la localización de la Insuficiencia Aórtica Final y el nivel de calcio medido en cada región: Anillo CI, Anillo CD, Anillo NC, Sinusal CI, Sinusal CD y Sinusal NC en pacientes con CoreValve.



12.6 Reproducibilidad de las medidas: Variabilidad interobservador.

• Escala ETE 3D

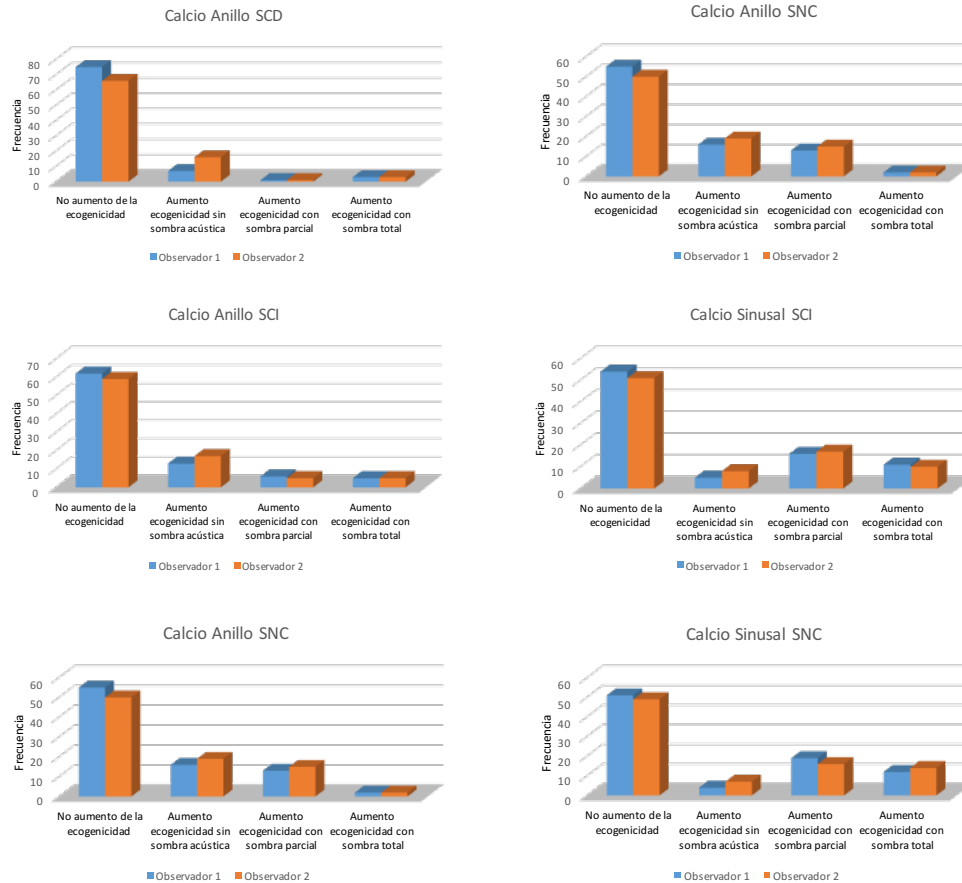
Se realizó un análisis de la concordancia interobservador de la escala ETE 3D live mediante el índice Kappa de Cohen (46). Ambos observadores eran cardiólogos especialistas en imágenes con entrenamiento avanzado (más de 50 ETE anuales) y la valoración de la calcificación valvular se realizó de forma independiente. Se observaron concordancias buenas y muy buenas en las distintas regiones estudiadas, a excepción del calcio medido en el anillo seno coronario derecho en el que la concordancia fue moderada (47).

Al final de la tesis adjunto **anexo 1** con un análisis exhaustivo sobre en qué región la opinión de los profesionales discrepaba más con el fin de mejorar la interpretación de los resultados y detectar puntos débiles de la escala.

46 | Medida de la concordancia Kappa-Cohen entre ambos observadores de las variables obtenidas tras la prueba ETE3D

ETE3D-Concordancia entre observadores	Kappa
Calcio TSVI	0.688
Calcio Anillo CI	0.901
Calcio Anillo CD	0.593
Calcio Anillo NC	0.834
Calcio Sinusal SCI	0.837
Calcio Sinusal SCD	0.782
Calcio Sinusal SNC	0.902

47 | Concordancia entre observadores respecto a la escala ETE 3D live.



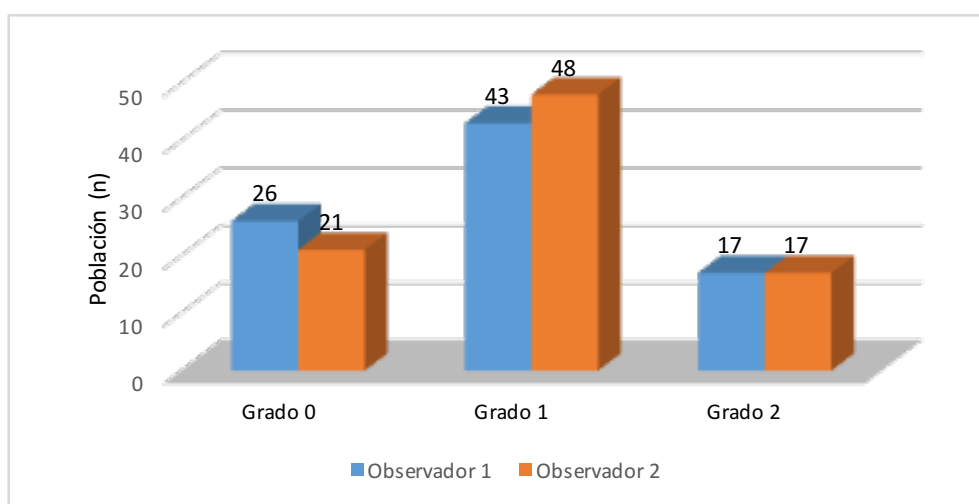
Insuficiencia aórtica

De los 85 pacientes de la muestra, el primer observador localizó un total de 69 pacientes (80.2%) con IA no significativa (31 con IA de grado 0 y 38 con IA de grado 1) y 17 pacientes con IA significativa (19.8%). Ahora bien, el segundo observador reveló la existencia de 36 pacientes con IA de grado 0 (42%) y 43 con IA de grado 1 (38.8%). A pesar de discernir en esta conclusión con el segundo observador, ambos detectan un total de 69 pacientes con IA no significativa y coinciden en los 17 pacientes que padecen la enfermedad IA significativa.

El total de concordancia entre ambos observadores es de 81 pacientes del total de la muestra. Concuerdan en un 94.2%. En el 5.8% en que no están de acuerdo, no hay ningún paciente en el que un observador considere que tenga una IA significativa y el otro no.

El coeficiente Kappa obtenido fue de 0.904 por lo que podemos concluir que existe una muy buena concordancia entre las conclusiones de ambos observadores.

48 | Concordancia entre observadores en el diagnóstico de grado de Insuficiencia Aórtica residual.

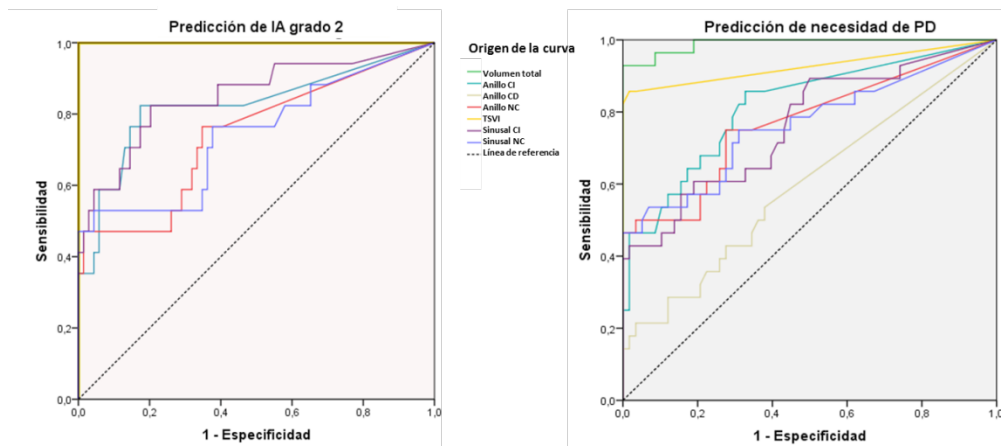


12.7 Predictores de insuficiencia aórtica residual significativa y necesidad de postdilatación.

- Capacidad predictiva de la calcificación a través del análisis de Curvas ROC

Las curvas ROC se muestran en el cuadro (49) del total de la muestra, 17 personas presentaron IA de grado 2 y 28 necesidad de PD. La **tabla 50** muestra los valores del Área Bajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés) con los correspondientes puntos de corte de la calcificación en las distintas regiones para la predicción de IA de grado 2 y necesidad de Post-Dilatación.

49 | Análisis ROC para la predicción de IA de Grado 2 (izquierda) y necesidad de PD (derecha) a través de la calcificación de las distintas regiones del anillo y porción sinusal.



50 | Predicción de Insuficiencia Aórtica y necesidad de Post-Dilatación significativa a través de la cuantificación de calcio usando análisis ROC

ROC IA	AUC	Corte (mm³)	Sensibilidad	Especificidad	p-valor
Volumen total	1	1807.5	1	1	0.000
Calcio TSVI	1	67.5	1	1	0.000
Calcio Anillo CI	0.825	80.5	0.824	0.826	0.000
Calcio Anillo NC	0.742	41.5	0.765	0.652	0.002
Calcio Sinusal SCI	0.850	269.5	0.824	0.797	0.000
Calcio Sinusal SNC	0.741	120.5	0.765	0.623	0.002

ROC PD	AUC	Corte (mm³)	Sensibilidad	Especificidad	p-valor
Volumen Total	0.990	1022.5	0.964	0.914	0.000
Calcio TSVI	0.926	11.5	0.857	0.966	0.000
Calcio Anillo CD	0.597	5	0.536	0.621	0.148
Calcio Anillo CI	0.816	41.5	0.714	0.741	0.000
Calcio Anillo NC	0.769	49.5	0.714	0.724	0.000
Calcio Sinusal SCI	0.762	269.5	0.607	0.810	0.000
Calcio Sinusal SNC	0.763	138.5	0.714	0.707	0.000

En el caso de la predicción de IA de grado 2 a nivel de la CD, tanto la zona correspondiente al anillo (hora 4-8 o anterior) como a la porción sinusal, no se muestran en la figura ni tabla anterior pues presentan áreas bajo la curva menores de 0.5 y no son útiles para la detección. Igual ocurre con el calcio de la porción sinusal CD para la detección de necesidad de post-dilatación.

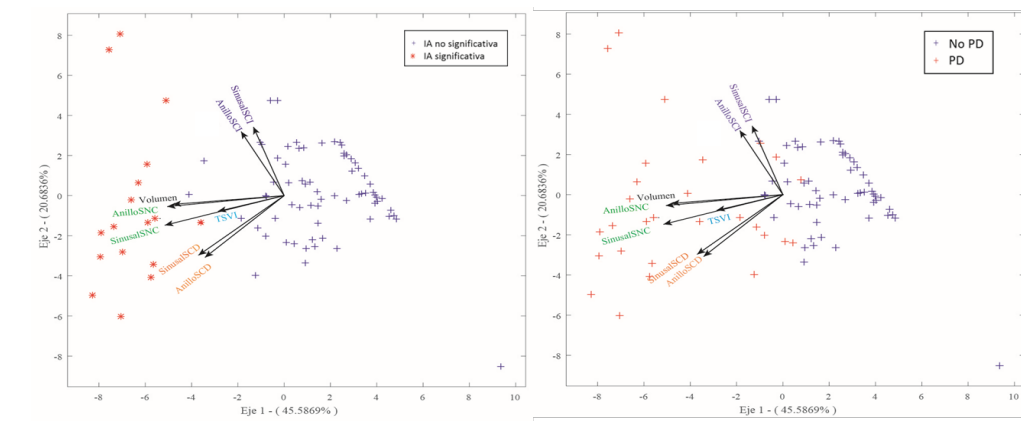
Para el volumen de calcio total así como para el resto de localizaciones los análisis ROC son significativos para la predicción de IA de grado 2 así como para la predicción de necesidad de PD.

- **Análisis multivariante. Método Biplot.**

El análisis descriptivo ha permitido conocer la muestra en estudio, el nivel me-

dio de calcio en las distintas regiones, así como las diferencias estadísticas entre aquellos pacientes con insuficiencia y con necesidad de postdilatación. A continuación hicimos un análisis multivariante que permite establecer clasificaciones entre niveles de calcio entre distintas regiones y válvula implantada conociendo así las características que han provocado una situación u otra. Al final de la tesis adjunto el **anexo 2** en el que se explica detalladamente el método BIPLLOT así como un esquema para la interpretación del HJ-Biplot.

HJ-Biplot (Plano 1 (45.6%) - 2 (20.2%)) para análisis de IA (izquierda) y PD (derecha)



En la figura de la izquierda puede distinguirse claramente el grupo de los pacientes con IA significativa (rojo) y el grupo de los individuos con IA no significativa (azul). Los pacientes de IA no significativa se caracterizan por tener niveles bajos de calcio en torno a la media (por estar situados en el origen) en las tres regiones. Dentro de estos hay individuos con niveles más altos de calcio en la región SCI y otros con valores más altos en la región SCD, pero sin destacar. En el caso de los individuos con IA de grado 2, se caracterizan claramente por tener niveles de calcio muy altos en SNC y en SCD, así como en el volumen total de calcio y en la

región TSVI. En cuanto al calcio presentado en la región SCI, algunos individuos destacan por (3 sobre todo) tener un alto nivel de calcio en la región SCI, mientras que el resto toman valores en torno a la media.

En cuanto a la clasificación de los individuos a partir de su necesidad de PD, se distinguen nuevamente dos grupos: pacientes con necesidad de PD (rojo) y sin necesidad de PD (azul). Al igual que ocurría en el caso anterior, los que presentan niveles medios de calcio en las tres regiones son los que no necesitan el proceso de PD, mientras que los que la necesitan son los que destacan por sus valores altos de calcio en alguna de las regiones; sobre todo en SNC y SCD.

Finalmente, se puede observar gracias a la representación Biplot que, dentro de los individuos con necesidad de PD, el grupo con mayor calcificación (es decir, los más alejados a la izquierda) son los que no respondieron a la maniobra, mientras que aquellos individuos a los que se les realizó PD que presentaban valores inferiores de calcio en cualquiera de las tres regiones (situados en el origen de las variables (flechas)) son los que respondieron exitosamente a la maniobra y disminuyeron su grado de IAo.

12.8 Seguimiento

- **Seguimiento clínico a corto plazo de la población**

Se realizó el seguimiento de los pacientes respecto a la mortalidad intrahospitalaria, al éxito del dispositivo, a las complicaciones intrahospitalarias y a la necesidad de reingreso en el primer mes.

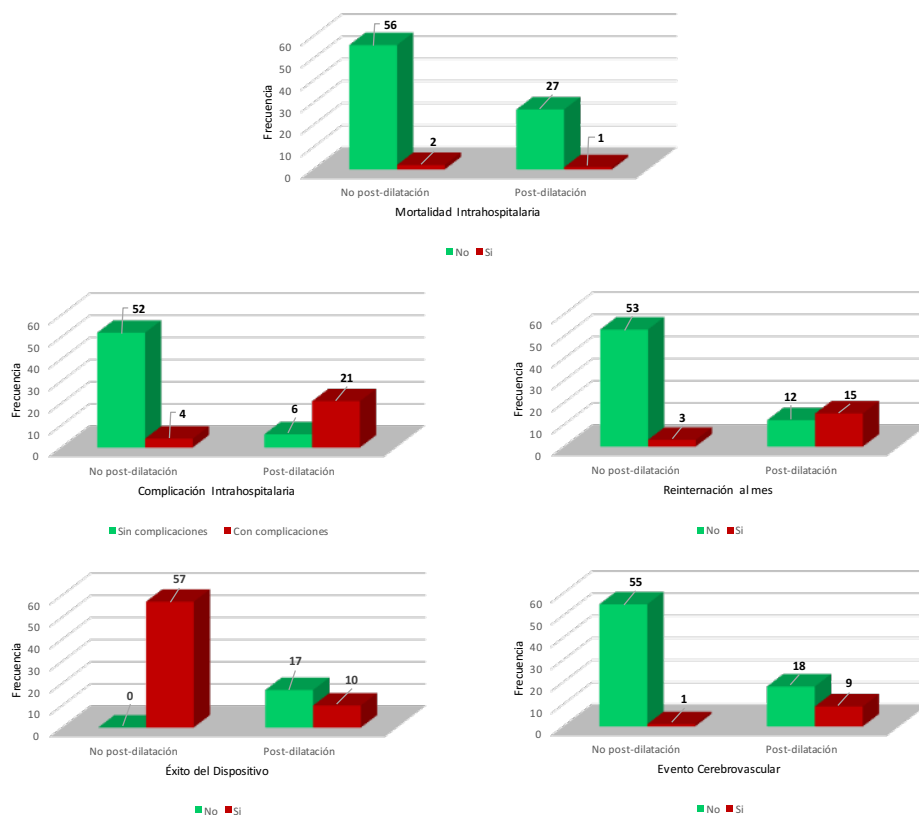
La **tabla 51** y la **52** muestran la contingencia y la representación gráfica de

la distribución de frecuencias de cada una de las variables de seguimiento en estudio dicotomizadas por la necesidad o no de PD. Para todas ellas se observa, de forma significativa, que han existido más eventos negativos y un menor éxito de dispositivo cuando la PD ha sido necesaria. Cabe remarcar que los eventos cerebrovasculares los subclasificamos en agudos (dentro de las primeras 24 horas) y subagudos (entre las 24 horas y el primer mes). De los diez pacientes que presentaron eventos, ocho fueron accidente isquémico transitorio agudo, y dos stroke menor subagudo.

51 | Análisis de la relación entre necesidad de PD y Mortalidad Intrahospitalaria, Éxito del Dispositivo, Complicación Intrahospitalaria, Evento Cerebrovascular y Reingreso al mes.

			Mortalidad Intrahospitalaria		
Post-Dilatación			No	Si	Total
	No post-dilatación	Recuento % del total	56 96.6%	2 3.4%	58 100%
	Post-dilatación	Recuento % del total	27 96.4%	1 3.6%	28 100%
	Total	Recuento % del total	83 96.5%	3 3.5%	86 100%
			Éxito del Dispositivo		
Post-Dilatación			No	Si	Total
	No post-dilatación	Recuento % del total	0 0,0%	57 100,0%	57 100,0%
	Post-dilatación	Recuento % del total	17 63,0%	10 37,0%	27 100,0%
	Total	Recuento % del total	17 20,2%	67 79,8%	84 100,0%
			Complicación Intrahospitalaria		
Post-Dilatación			No	Si	Total
	No post-dilatación	Recuento % del total	52 92,9%	4 7,1%	56 100,0%
	Post-dilatación	Recuento % del total	6 22,2%	21 77,8%	27 100,0%
	Total	Recuento % del total	58 69,9%	25 30,1%	83 100,0%
			Evento cerebrovascular		
Post-Dilatación			No	Si	Total
	No post-dilatación	Recuento % del total	55 98,2%	1 1,8%	56 100,0%
	Post-dilatación	Recuento % del total	18 66,7%	9 33,3%	27 100,0%
	Total	Recuento % del total	73 88,0%	10 12,0%	83 100,0%
			Reinternación al mes		
Post-Dilatación			No	Si	Total
	No post-dilatación	Recuento % del total	53 94,6%	3 5,4%	56 100,0%
	Post-dilatación	Recuento % del total	12 44,4%	15 55,6%	27 100,0%
	Total	Recuento % del total	65 78,3%	18 21,7%	83 100,0%

52 | Análisis de la relación entre necesidad de PD y Mortalidad Intrahospitalaria, Éxito del Dispositivo, Complicación Intrahospitalaria, Evento Cerebrovascular y Reinternación al mes.

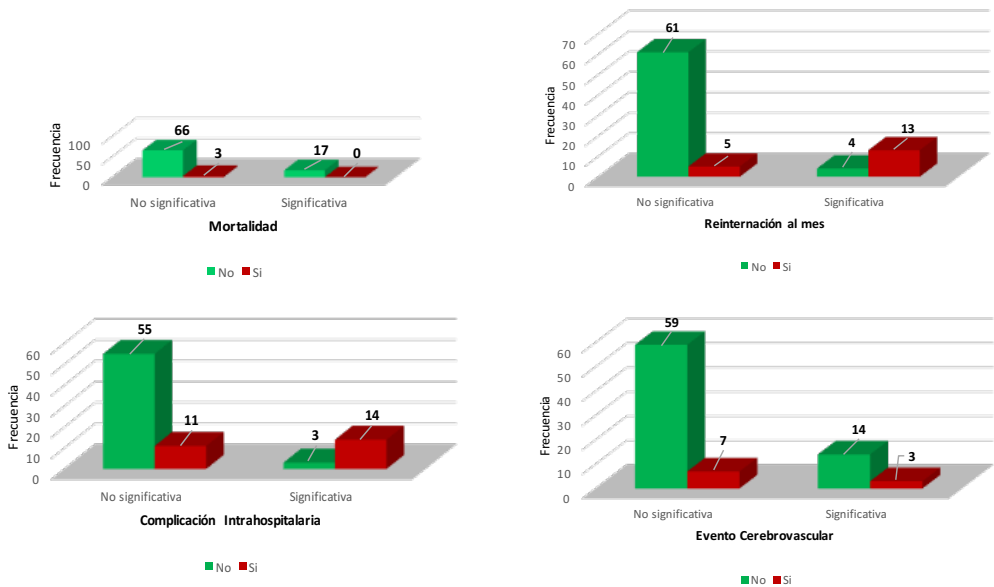


Por otro lado, la **tabla 53** y la **54** recogen los resultados según la presencia de insuficiencia aórtica final significativa o no. Se observó, de forma estadísticamente significativa, que los pacientes con IAo significativa presentaron más complicaciones intrahospitalarias y mayor tasa de reingreso en el primer mes. Respecto a la mortalidad y eventos cerebrovasculares no se encontró asociación. **(55)**.

53 | Análisis de la relación entre IA final y Mortalidad Intrahospitalaria, Éxito del Dispositivo, Complicación Intrahospitalaria, Evento Cerebrovascular y Reinternación al mes.

			Mortalidad Intrahospitalaria		
Insuficiencia Aórtica			No	Si	Total
	No significativa	Recuento % del total	66 95.7%	3 4.3%	69 100%
	Significativa	Recuento % del total	17 100%	0 0%	17 100%
	Total	Recuento % del total	83 96.5%	3 3.5%	86 100%
			Complicación Intrahospitalaria		
Insuficiencia Aórtica			No	Si	Total
	No significativa	Recuento % del total	55 83.3%	11 16.7%	66 100%
	Significativa	Recuento % del total	3 17.6%	14 82.4%	17 100%
	Total	Recuento % del total	58 69.9%	25 30.1%	83 100%
			Evento cerebrovascular		
Insuficiencia Aórtica			No	Si	Total
	No significativa	Recuento % del total	59 89.4%	7 10.6%	66 100%
	Significativa	Recuento % del total	14 82.4%	3 17.6%	17 100%
	Total	Recuento % del total	73 88%	10 12%	83 100%
			Reinternación al mes		
Insuficiencia Aórtica			No	Si	Total
	No significativa	Recuento % del total	61 92.4%	5 7.6%	66 100%
	Significativa	Recuento % del total	4 23.5%	13 76.5%	17 100%
	Total	Recuento % del total	65 78.3%	18 21.7%	83 100%

54 | Análisis de la relación entre IAO significativa final y Mortalidad Intrahospitalaria, Complicación Intrahospitalaria, Evento Cerebrovascular y Reinternación al mes mediante la distribución de frecuencias



55 | Test Chi-Cuadrado/Prueba Exacta de Fisher para analizar la relación significativa entre las variables en estudio: PD1 e IA con Mortalidad Intrahospitalaria, Éxito del dispositivo, Complicaciones Intrahospitalarias y Evento Cerebrovascular. P-valor ** = Altamente significativo

Relación de PD con...	Coefficiente de contingencia	X ²	p-valor
Mortalidad intrahospitalaria	0.03	0.001	
Éxito del dispositivo	0.591	44.99	**
Complicaciones intrahospitalarias	0.585	43.182	**
Evento cerebrovascular	0.413	17.11	**
Reinternación en primer mes	0.496	27.029	**

Relación de IA con...	Coefficiente de contingencia	X ²	Especificidad
Mortalidad intrahospitalaria	0.1	0.8	
Complicaciones intrahospitalarias	0.5	27.7	**
Evento cerebrovascular	0.1	0.6	
Reinternación en primer mes	0.6	37.8	**

Dado que usamos dos tipos de válvula (CoreValve® vía transfemoral en 75 de los 85 pacientes y la JenaValve® por vía transapical en los 10 restantes) quisimos analizar si el tipo de válvula podía influir en los resultados. Se realizó el mismo trabajo estadístico descrito en este punto 12.8 exclusivamente con el grupo de pacientes con CoreValve®. En el grupo CoreValve se observó que los pacientes con necesidad de PD sufrían más eventos negativos y tenían un menor éxito de dispositivo, al igual que ocurría al tener en cuenta ambos implantes CoreValve y JenaValve. Resultados similares se observaron respecto a la presencia de insuficiencia aórtica final significativa.

• Seguimiento de las características ecocardiográficas de los pacientes.

Se excluyó del seguimiento ecocardiográfico a los pacientes que fallecieron antes del alta hospitalaria (n=3). El periodo de inclusión fue desde Enero 2013 hasta Junio de 2016. El seguimiento ecocardiográfico finalizó en Diciembre 2016, con lo que obtuvimos una mediana de seguimiento de 12 meses (RI 7-18 meses). Se perdieron cinco pacientes durante el seguimiento, de los cuales dos fueron por fallecimiento y tres por traslado a otro centro hospitalario.

56 | Meses de máximo seguimiento ecocardiográfico de los pacientes

	n	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Meses de máximo seguimiento	82	12,76	6,5	3	29

enero, junio y diciembre.

Hemos analizado los datos ecocardiográficos medios basales, post-TAVI inmediato (periodo comprendido entre 24 horas después del procedimiento y el alta hospitalaria), a los seis meses y al máximo seguimiento y se muestran en la **tabla seguimiento final**. Los parámetros gradiente medio, área y PSAP mejoraron significativamente en el post-TAVI inmediato. Al igual que la FEy en el seguimiento a los seis meses ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas en dichos parámetros a lo largo del seguimiento al dicotomizar entre pacientes con y sin IAo significativas. Tampoco hubo cambios significativos en el grado de IAo durante el seguimiento.

57 | Tabla Seguimiento Final

	Basal (n=85)	post TAVI inmediato (n=83)	Seis meses (n=83)	Máximo seguimiento (n=78)	P valor
Gradiente medio (mmHg)	45.9 ± 15	7.6 ± 3.2	7.9 ± 3.5	9.3 ± 3.9	0.09
FEy (%)	51.5 ± 12.2	51 ± 13.5	55 ± 11.4	57 ± 9.2	0,589
PSAP (mmHg)	51.3 ± 10	40 ± 11	38 ± 11.3	38.7 ± 12.9	0,211

Los valores expresan media ±desviación estándar

A continuación se expresan los resultados mediante dos gráficas (**58 y 59**)

58 | Cambios ecocardiográficos durante el seguimiento

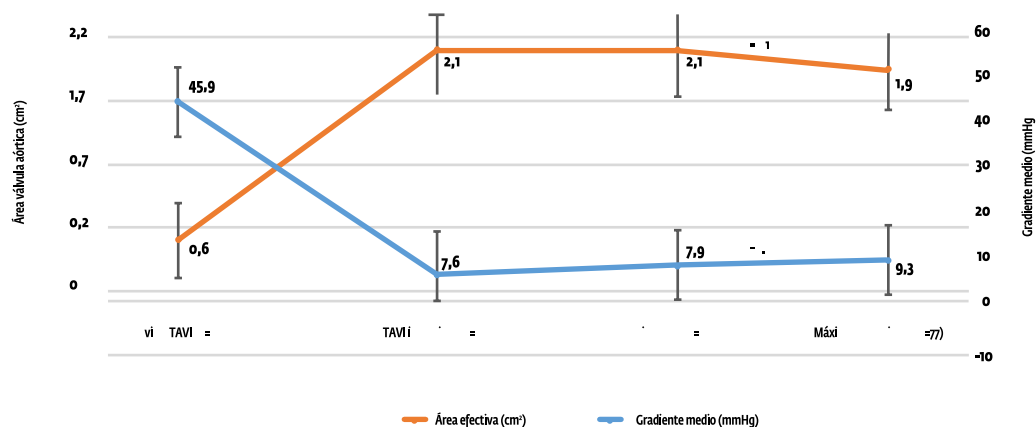


Gráfico de líneas que muestran los cambios en el gradiente medio (azul) y en el área valvular efectiva (naranja) desde antes del TAVI hasta el máximo seguimiento (mediana 12 meses). La comparación estadística de los parámetros post-TAVI inmediato respecto de los valores basales resultó estadísticamente significativa ($p < 0,01$). A lo largo del seguimiento hubo un leve aumento del gradiente medio que no fue estadísticamente significativo (media $7,9 \pm DE 3,2$ vs media $9,3 \pm DE 3,9$; $p = 0,09$).

59 | Cambios ecocardiográficos durante el seguimiento

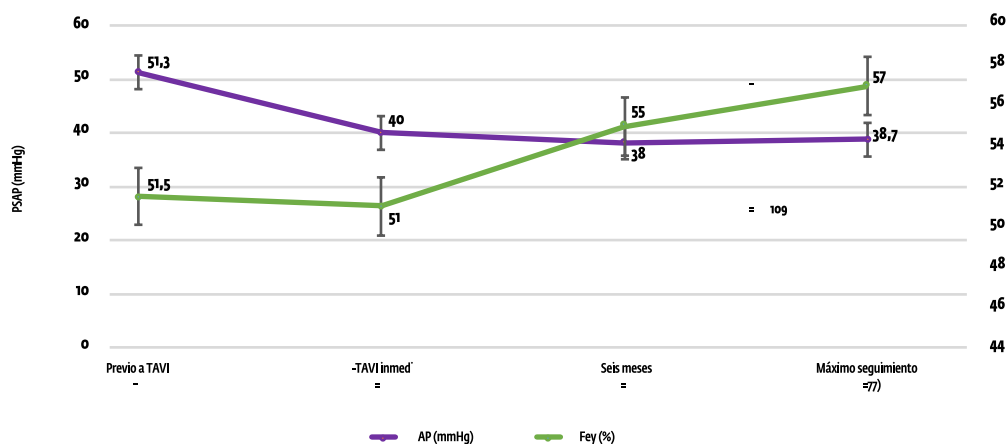
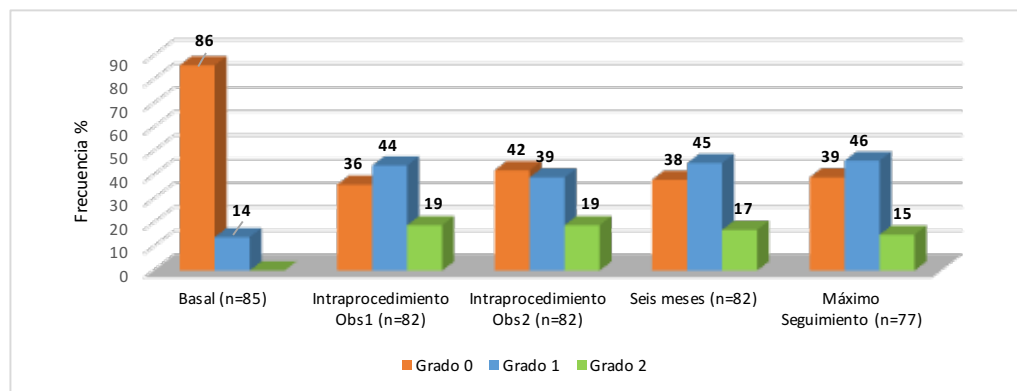


Gráfico de líneas que muestran los cambios en la presión sistólica pulmonar (morado) y la fracción de eyección del VI (verde) desde antes del TAVI hasta el máximo seguimiento (mediana 12 meses). La comparación estadística de los parámetros post-TAVI respecto de los valores basales resultó estadísticamente significativa ($p < 0,01$). A lo largo del seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la PSAP (media $38 \pm DE 11,3$ vs $38,7 \pm 12,9$; $p = 0,2109$) ni respecto a la Fey (media $54,9 \pm 11,4$ vs $55 \pm 9,2$; $p = 0,5886$).

Finalmente, analizamos la evolución de la insuficiencia aórtica de los pacientes a lo largo de todo el proceso.

Respecto a la IAo, durante el seguimiento el grado de IAo evaluado post- TAVI inmediato no difirió del informado en el máximo seguimiento ecocardiográfico y no se detectó ningún caso de IAo grave. A continuación, se muestran los resultados en (60).

60 | Insuficiencia aórtica durante el seguimiento



Proporción de pacientes con IAo después del TAVI. No se observaron cambios en el grado de IAo durante el seguimiento.

Respecto a la estenosis protésica no hubo pacientes post-TAVI con gradientes >25 mmHg, se detectó un único caso de posible estenosis (definido por VARC-2 como gradiente medio 20-25 mmHg) por un gradiente medio de 22 mmHg y no hubo casos de estenosis significativa (gradiente medio >35mmHg). Es de resaltar la estabilidad de los gradientes medios, Fey y PSAP a lo largo del seguimiento. Ningún paciente requirió reimplante valvular. No se documentó ningún caso de complicación aórtica, lesión de válvula mitral, trombosis protésica o endocarditis infecciosa protésica.

13. DISCUSIÓN

13.1 Población del estudio y resultados del procedimiento

En este trabajo se describen los resultados de un registro realizado en un centro terciario argentino que incluye 85 pacientes consecutivos sometidos a TAVI con válvula autoexpandible, en su gran mayoría (88,4 %) con prótesis Medtronic Core-Valve®. La población presentaba una edad media muy avanzada (media 83 años), con muchas comorbilidades y escalas de riesgo quirúrgico elevadas (STS 10,6% y EuroSCORE II 11,2%). El perfil de riesgo fue inferior al de los pacientes del PARTNER A y B (28,29) y similar al de otros registros internacionales (31-34). En nuestra población los pacientes con IAo significativa eran más frágiles comparado con el grupo sin IAo (35,3% vs 14.5 %; $p=0,04$). La contribución de la movilidad, el estado cognitivo y nutricional cada vez se tiene más en cuenta a la hora de identificar pacientes con peores resultados. Por lo que, el grado de fragilidad es una situación de riesgo que debemos añadir al del score de riesgo global.

La prevalencia en nuestra población de pacientes con EA con flujo y gradiente paradójicamente bajos con fracción de eyección preservada fue del 7 %, un número menor al 10-25% descrito en la bibliografía (131).

El índice de excentricidad en el grupo sin IAo significativa fue de 0.10 ± 0.05 y ligeramente mayor en el grupo con IAo significativa (0.15 ± 0.07), si bien la diferencia no fue significativa ($p=0.06$). Es de destacar como en ambos grupos obtuvimos un índice de excentricidad menor a 0.25, valor por encima del cual se ha

relacionado con una probabilidad alta de presencia de IAo significativa (sensibilidad 80%; especificidad 86%; valor predictivo negativo 95%; $p < .001$) ya que podría condicionar que se subestimase el tamaño de la prótesis seleccionada (135).

También sabemos que en las válvulas auto-expandibles un sobredimensionamiento del tamaño de la prótesis de entre 10-15 % reduce el riesgo de IAo significativa (129-130). En nuestra población, si bien el porcentaje de exceso de tamaño de prótesis fue aceptable, fue significativamente menor en el grupo con IAo significativa (19.4 ± 8.1 vs 13.3 ± 5.1). Más adelante analizaremos la repercusión de este hecho.

En la literatura se ha informado la necesidad de PD entre un 10 y un 30% de los casos, con una probabilidad de éxito, es decir de reducir la IAo al menos a grado leve, entre un 60 a un 81% de los pacientes (79,140). También sabemos que en general es más frecuente necesitar realizar la maniobra de PD en las válvulas auto-expandibles respecto a las balón-expandibles. Respecto a la frecuencia de la PD obtuvimos resultados similares a los ya descritos (32.9%) y respecto a la efectividad de la maniobra obtuvimos resultados ligeramente inferiores (40%).

No tuvimos casos de ruptura de anillo aórtico, complicación que se suele asociar a una prótesis demasiado grande o a una gran calcificación del TSVI (141). También sabemos que una válvula con una calcificación muy voluminosa tiene mayor riesgo de complicaciones como embolización hacia el ostium de la coronaria izquierda, perforación de la raíz aórtica o hematoma de pared aórtica (111); sin embargo, nosotros no tuvimos ninguna de esas complicaciones, quizás debido a nuestro limitado tamaño muestral.

13.2 Estudios previos sobre la relación entre calcificación aórtica y la presencia de IAo en pacientes sometidos a TAVI

Existen varios trabajos que han correlacionado de forma significativa la cantidad de calcio medida mediante TCMD con el grado de IAo residual después del TAVI (84,97,109,120-122). Sin embargo, las inconsistencias y la falta de estandarización en la metodología utilizada limitan la completa comprensión de los patrones de la calcificación en relación a la IAo y hace que el rendimiento hemodinámico de una prótesis dentro un anillo aórtico calcificado siga siendo muchas veces impredecible.

Varios autores han analizado la relación entre la calcificación aórtica y la IAo paravalvular tras el TAVI mediante el score Agatston (114,119,132-134). Por ejemplo, *John et al* (114) estudió la distribución del calcio mediante una escala semicuantitativa de 0 a 4 y *Koss et al* (119) calculó un score Agatston total. Sin embargo, este score es menos exacto y reproducible comparado con la cuantificación de volumen de calcio con TCMD con contraste como hicimos nosotros. Ya que en válvulas muy calcificadas es difícil sin contraste poder visualizar claramente la distribución del calcio entre las diferentes partes del CVA sobre el que asienta la válvula.

También existen estudios que analizaron la relación del calcio y la necesidad de postdilatación. Destaca *Nombela et al* (139) que lo evaluó en pacientes en los que se implantaba válvulas tipo balón expandible como hicimos nosotros. En él no se utilizó contraste en la TCMD por lo que si bien se identificó un punto de corte predictor de PD (2242 mm³; sensibilidad 78% y especificidad 65%) y otro de probabilidad de éxito (3874 mm³; sensibilidad 82% y especificidad 60%) no analizó la

distribución o morfología del calcio.

También existen estudios que han evaluado el calcio aórtico mediante ecografía.

Yousry et al (136) demostró que el score calcio evaluado por ETE 2D se correlacionaba con el observado en quirófano. *Gripari et al.* (137) y *Colli et al* (138) analizaron la calcificación aórtica en pacientes sometidos a TAVI mediante ETE 2D. *Gripari et al* analizó el calcio de las valvas pero no a nivel del anillo aórtico y región subvalvular, ambas zonas que según nuestro estudio se relacionan con la presencia de IAO significativa y con la necesidad de postdilación. *Colli et al* evaluaron el calcio por separado en el anillo, valvas y comisuras. En éste estudio el calcio a nivel del anillo no se correlacionó con la IAO moderada después del TAVI. La explicación a esto quizás se deba a que la calidad de la imagen con ETE 2D puede estar limitada por la sombra acústica o bien, a la dificultad de lograr un eje corto en el verdadero plano anular lo que llevaría a un reconocimiento erróneo de la localización del calcio en la parte anterior debido a la sombra acústica generada. Además, su score no se validó con TCMD que es el gold estándar en la cuantificación de calcio aórtico (97)

Mihara et al (117) usó ETE 2D y 3D para evaluar la distribución del calcio del CVA en pacientes que se sometían a válvulas balón-expandibles SAPIEN o SAPIEN XT. Este trabajo tiene la ventaja respecto a los anteriores que utiliza el ETE 3D al igual que hicimos nosotros en nuestra población de pacientes en la que se implantaron válvulas auto-expandibles.

13.3 Principales hallazgos

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron los siguientes:

1 . La ETE 3D en tiempo real permite evaluar la calcificación del CVA de los pacientes en los que se realiza el TAVI con válvula auto-expandible de forma precisa.

La escala ETE 3D live ha quedado verificada mediante un análisis preliminar de correlación y mediante la prueba de Kruskal-Wallis; se observó como menores volúmenes de calcio medidos por TCMD están relacionados con bajas puntuaciones de la escala ETE3D y como mayores volúmenes medidos mediante TCMD se relacionan con las puntuaciones más altas. Además, la reproducibilidad de esta escala fue buena y muy buena en las distintas regiones estudiadas, a excepción del calcio coronariano derecho en el que la concordancia fue moderada. Es en este sector en donde se dio la mayor discrepancia entre TCMD y ETE 3D ya que la ETE 3D infraestimó la calcificación en el 23% de los pacientes. Posiblemente este resultado venga dado por la especial dificultad que tiene visualizar el calcio más anterior por la sombra acústica generada.

2 . Tanto la calcificación del anillo y de la porción sinusal, como la que protruye hacia el TSVI se correlaciona con la presencia y la localización de la IAo significativa después del TAVI.

Se observó como en nuestra población la extensión y la distribución del calcio impacta en el éxito del procedimiento ya que se asocia a insuficiencia aórtica significativa. Se realizó un análisis exhaustivo de la calcificación desde el plano anular hacia el ostium de la coronaria izquierda (sin incluir el calcio de la arteria) y del calcio que protruye hacia el TSVI. Inevitablemente evaluar los patrones que comprometían varias regiones supusieron todo un desafío. Del impacto de la calcificación en el TSVI sobre la producción de la IAO se ha hablado recientemente (109, 111, 118) por lo que nos resultó de gran interés analizarlo. Se observó cómo el volumen de calcio en el TSVI era significativamente mayor en el grupo con IAO moderada ($5 \pm 13.7 \text{ mm}^3$ vs $192 \pm 39.9 \text{ mm}^3$; $p < .0001$) y cómo el 100 % de los pacientes con IAO significativa tenían un score ETE 3D > 2 frente al 11.6 % del grupo con IAO no significativa ($p < .0001$). El hallazgo de la asociación entre el calcio infraanular y la IAO quizás se deba a la interferencia en el mecanismo de sellado de la CoreValve que es más larga que otros modelos y se posiciona entre 3-5 mm por debajo del plano anular.

Pero no sólo la cantidad de calcio sino también la distribución del mismo se asocia con la insuficiencia aórtica residual. En el grupo sin IAO significativa la distribución del calcio fue mucho más simétrica y homogénea, tanto entre el aparato valvular y subvalvular [mediana 250 mm^3 (RI 96-410) vs mediana 676 mm^3 (RI 240-874); $p 0,001$] como entre los diferentes sectores coronarios. Cabe destacar la capacidad “predictiva” del volumen de calcio total para la insuficiencia aórtica moderada que mostró en el análisis ROC un área bajo la curva de 1, con un punto de corte de 1807.5 mm^3 . Si bien esto no significa que sea un predictor perfecto para la detección de IAO y sería

adecuado validar este resultado con una muestra mayor.

Respecto a la localización de la IAo, se observó cómo, si bien la localización más frecuente de la IAo mínima o leve era a nivel de las comisuras de las valvas nativas, en los pacientes que quedaron con IAo significativa la localización más frecuente correspondía al sector de máxima calcificación en el 82% de los casos. Seguramente la limitada flexibilidad de la prótesis contribuya a este resultado. El resto de la falta de concordancia pueda deberse a que existen otros mecanismos en la génesis de la IAo paravalvular como el tamaño de la prótesis subóptimo. De hecho, en nuestra población el cover index fue significativamente menor en el grupo con IAo significativa (19.4 ± 8.1 vs 13.3 ± 5.1 %; $p = 0,0025$). Éste hecho confirma que una prótesis demasiado pequeña respecto al anillo nativo puede generar IAo paravalvular. También observamos como el promedio de los anillos nativos era ligeramente mayor en el grupo con IAo significativa, esta relación entre anillo grande y IAo probablemente se deba a que existe una mayor probabilidad de infraestimar el tamaño protésico en un anillo grande.

La cuantificación de la IAo durante el implante valvular fue todo un reto debido a los cambios hemodinámicos continuos durante el procedimiento y a la sombra acústica generada tanto por la prótesis como por la calcificación que dificultaba la visualización, sobre todo con los jets anteriores. Además, dependiendo del plano de interrogación puede variar la severidad de la IAo por eso nos fue de gran utilidad la ETE 3D porque nos permitió encontrar el plano con la vena contracta más pequeña en cada caso y obtuvimos imágenes de gran resolución espacial y calidad. Para el análisis de los jets an-

teriores nos fue de gran ayuda la vista transgástrica profunda para evitar el efecto de la sombra acústica observada en los cortes medioesofágicos.

3. La calcificación en todas las regiones del CVA se correlaciona con la necesidad de PD, así como con la probabilidad de éxito de la maniobra. Se obtuvo un punto de corte de volumen de calcio total de 1022 mm³ como predictor de necesidad de PD con una sensibilidad de 96% y especificidad de 91% (AUC 0.9, $p < 0.01$). Si bien la maniobra de PD es una herramienta útil que mejora la hemodinámica valvular aórtica tiene sus limitaciones y en nuestra población fue exitosa en un 40% de los casos. Cabe destacar como del tercio de pacientes que necesitaron PD el éxito del dispositivo se consiguió en el 37%, frente al 100% de los que no necesitaron PD, todos ellos con válvulas mucho menos calcificadas y con distribuciones más homogéneas.

4. Respecto a los resultados clínicos tempranos comprobamos lo siguiente.

Según las definiciones VARC-2, se observó, de forma estadísticamente significativa, que los pacientes con IAo significativa presentaron más complicaciones intrahospitalarias (82.4% vs 16.7%) y mayor tasa de reingreso en el primer mes (76.5% vs 7.6%) generalmente por persistencia de mala clase funcional o insuficiencia cardíaca. Desde el punto de vista fisiopatológico este último resultado podría explicarse porque los ventrículos izquierdos pequeños y con hipertrofia concéntrica adaptados a soportar la sobrecarga de presión que les genera la estenosis aórtica pasan a manejar mayores vo-

lúmenes de fin de diástole a lo cual se deben adaptar. Respecto a la mortalidad y eventos cerebrovasculares no se encontró asociación. Así mismo en el grupo que requirió PD se observaron mayores complicaciones intrahospitalarias (77.8 % vs 7.1%), mayor reingreso en el primer mes (55.6% vs 5.4%) y mayor tasa de eventos cerebrovasculares (33.3% vs 1.8%). Si bien se observó mayor tasa de eventos cerebrovasculares (12%) que otros estudios de referencia, por ejemplo, el CoreValve US Pivotal High Risk Trial (4.9%), cabe remarcar que de nuestros diez pacientes que presentaron eventos, ocho fueron accidente isquémico transitorio agudo, y dos stroke menor subagudo. Si bien se observaron más eventos en la población que requirió PD no podemos decir que ésta sea la causa exclusiva ya que posiblemente tenga una etiología multifactorial (manipulación con catéteres en aortas enfermas y calcificadas pueden causar embolización de debrís o material trombótico).

Respecto al seguimiento ecocardiográfico obtuvimos resultados muy alentadores y similares a los de otros estudios anteriormente mencionados. Si bien hubo un leve aumento del gradiente aórtico medio, éste no fue estadísticamente significativo (media $7.9 \pm DE 3.2$ mmHg vs media $9.3 \pm DE 3.9$ mm Hg; $p=0.09$). Cabe descartar como el gradiente medio es muy inferior al de válvulas aórticas recambiadas por cirugía convencional. Así mismo la gravedad de la IAo residual, la PSAP (media $38 \pm DE 11.3$ mmHg vs 38.7 ± 12.9 mmHg; $p=0.2109$) y la FEy (media 54.9 ± 11.4 % vs 55 ± 9.2 % $p=0.5886$) se mantuvieron estables. Tampoco hubo casos de falla estructural durante el seguimiento en ninguno de los grupos.

13.4 Originalidad del estudio e importancia clínica.

El análisis del calcio en el complejo valvular aórtico puede resultar difícil debido a las características anatómicas de la válvula y a los diferentes patrones de calcificación de cada paciente. Sin embargo, es fundamental para la seguridad y éxito del procedimiento conocer bien las características de la superficie en la que impacta la prótesis.

Es la primera vez que se estudia en una misma población la cantidad y la distribución del calcio, mediante TCMD y ETE 3D, en todo el CVA sobre el que impactan las prótesis auto-expandibles. Si bien la TCMD se considera el gold estándar en la medición del calcio, no en todos los pacientes se puede realizar, ya sea por dificultades médicas como la nefropatía o bien por limitaciones económicas. Nosotros concluimos que en nuestra población la correlación entre ambos métodos es buena y por tanto la ecocardiografía 3D es útil en este escenario. La ecocardiografía es la prueba de imagen estrella antes, durante y después del TAVI y nuestro trabajo es un ejemplo de cómo obtener valiosa información adicional sobre los patrones de calcificación que se correlacionan con la IAo residual y/o con la necesidad de PD, simplemente utilizando la modalidad 3D en vivo.

La ETE 3D en vivo nos permite apreciar la anatomía y la geometría de la válvula aórtica con gran detalle además de ofrecernos la posibilidad de reconocer de forma precisa la localización del calcio y de reducir al mínimo la influencia de la sombra acústica que ésta genera mediante la grabación de imágenes desde múltiples ángulos y direcciones. Dado que el tipo de adquisición no es gatillada, no necesitamos tener el trazo del electrocardiograma y, en caso de que se utili-

ce, no afecta a la reconstrucción si el paciente tiene alguna arritmia, condición bastante frecuente en los pacientes ancianos. Además, tiene la gran ventaja de que podemos evaluar la dinámica funcional de la VA y como hemos comprobado nos permite relacionar la localización de la IAo con la de la calcificación simultáneamente, en la sala de hemodinámica, algo imposible con la TCMD.

Sin lugar a dudas, el TAVI ha abierto todo un abanico de posibilidades terapéuticas para pacientes con estenosis aórtica severa que por sus comorbilidades son desahuciados de la cirugía convencional. En los últimos años se ha despertado un gran interés por extender las recomendaciones de TAVI a pacientes de menor riesgo quirúrgico. Sin embargo, existen circunstancias, como las válvulas excesivamente calcificadas, que se relacionan con peores resultados y que todavía suponen un reto.

Dada la gran preocupación que hoy en día existe por la relación coste-efectividad en la sanidad, con este trabajo quisimos demostrar las grandes ventajas que nos ofrecen la última generación de transductores matriciales, tanto con la adquisición biplanar como con la 3D, que muchas veces, al menos en nuestro ambiente médico, se infrautiliza.

En nuestra experiencia, previa al TAVI, la ETE 3D es una herramienta útil para evaluar los patrones de calcificación y que, entre otras variables, deberían tenerse en cuenta en el momento de plantearse un recambio valvular percutáneo, ya que según nuestros resultados identifica pacientes con menor probabilidad de éxito. Así mismo durante el TAVI, una evaluación ecocardiográfica es indispensable para el entendimiento de la fisiopatología de la IAo residual porque es la única técnica de imagen que nos permite visualizar simultáneamente calcificación y regurgitación paravalvular en la sala de hemodinámica.

13.5 Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes es pequeño en comparación con los registros multicéntricos internacionales, en donde el número de implantes percutáneos de válvula aórtica realizados es mucho mayor debido a la existencia de una población más envejecida y a menores restricciones económicas. Esto nos generó limitaciones estadísticas ya que a veces los grupos generados eran pequeños y los resultados deberían verificarse con tamaños muestrales mayores. Sin embargo, refleja la experiencia de nuestro centro que es pionero en Buenos Aires y la inclusión consecutiva de los pacientes acerca los resultados a la práctica clínica real.

En segundo lugar, la asociación entre la calcificación y la presencia de IAo significativa o la necesidad de postdilatación se ha estudiado únicamente con dispositivos autoexpandibles (En el 88% de los pacientes se usó CoreValve® Revalving System y en el 12% JenaValve™). Sabemos que la incidencia y el grado de IAo residual difiere entre los distintos dispositivos, incluso después de la corrección para los diferentes patrones de calcificación (79) por lo que no podríamos inferir nuestros resultados en otro tipo de prótesis.

En tercer lugar, existe una laguna en la estandarización de la cuantificación de la calcificación con la TCMD con contraste, ya que los estudios originales se realizaron en TCMD fueron sin contraste (132,133,134). Sin embargo, creemos que el uso de TCMD con contraste con un punto de corte de 500 UH para visualizar el calcio permite una mejor discriminación del mismo y ya ha sido usado en otros estudios con buen resultado (79,112).

En cuarto lugar, el uso del score de calcio mediante ETE 3D requiere experiencia

para realizarlo y en ocasiones a pesar de todos los esfuerzos para analizar los datos fue difícil debido a la gran sombra acústica generada por el calcio sobre todo en la parte anterior del complejo valvular aórtico, de hecho, en comparación con los resultados por TCMD, la calcificación en dicha zona se infraestimó en el 23% de los pacientes.

I4. CONCLUSIONES

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron: 1) Tras verificar nuestra escala ETE 3D live comparándola con la TCMD con contraste que es considerada el gold estándar, consideramos que la ETE 3D en tiempo real permite analizar la calcificación del CVA de los pacientes en los que se realiza el TAVI con válvula auto-expandible de forma precisa y reproducible. 2) La calcificación tanto valvular como subvalvular se correlaciona con la presencia y con la localización de la IAo significativa después del TAVI. 3) La calcificación en todas las regiones del CVA se correlaciona con la necesidad de sobredilatación así como con la probabilidad de éxito de la maniobra. Estas dos últimas afirmaciones se observaron tanto en el grupo de pacientes con CoreValve® como en la muestra general (CoreValve® y JenaValve®). 4) Clínicamente los pacientes con IAo significativa y necesidad de PD tuvieron más complicaciones intrahospitalarias y necesidad de reingreso al mes. 5) Durante el seguimiento el grado de IAo así como los parámetros ecocardiográficos estudiados (FEy, PSAP, gradiente aórtico medio) se mantuvieron estables en ambos tipos de válvulas.

Con este trabajo quisimos contribuir al mejor conocimiento de los patrones de calcificación de la válvula aórtica y del entorno en que quedan implantadas las prótesis auto-expandibles mediante una prueba de imagen que está al alcance de la mayoría de los servicios de Cardiología. El análisis de la calcificación aórtica mediante ecografía 3D en vivo debería ser un parámetro, entre otros, a tener en cuenta a la hora de seleccionar un candidato para TAVI ya que podría ayudar a identificar a aquellos pacientes que podrían tener peores resultados.

Por otro lado, consideramos de utilidad el uso la ETE 3D durante el procedimiento ya que en pacientes con válvulas muy calcificadas ayuda a identificar anomalías en la posición de la prótesis y facilita la cuantificación y localización de la IAo que frecuentemente se presenta con jets múltiples, irregulares o excéntricos.

Así mismo la información detallada de los patrones de calcificación servirá para mejorar el rendimiento de las actuales prótesis en las formas anatómicas muy calcificadas, que son tan frecuentes en la población candidata a TAVI.

Estamos convencidos de que en un futuro el implante de TAVI será la mejor opción para la inmensa mayoría de los pacientes con estenosis aórtica grave sintomática, no sólo para los de alto o intermedio riesgo quirúrgico. Por ello mismo nos pareció muy atractivo explorar los beneficios de la ETE 3D para mejorar el conocimiento que tenemos hoy en día sobre el ajuste prótesis-paciente y su relación con la insuficiencia aórtica y de esta forma contribuir a conseguir el acople perfecto en las próximas generaciones de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Vahanian A**, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). **The Joint Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**. Eur Heart J. 2012; 33:2451-96.
2. **B. lung**, G. Baron, E.G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Bärwolf, O.W. Levang, et al. **A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The EuroHeart Survey on Valvular Heart Disease**. Eur Heart J., Volume 24, 2003, pp. 1231–1243
3. **Lung B**, Vahanian A. **Epidemiology of valvular heart disease in the adult**. Nat Rev Cardiol. 2011;8:162---72.
4. **Ferreira-González I**, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. **Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated riskfactors: a population-based study in a Mediterranean area**. Eur J Prev Cardiol. 2013; 20:1022-30
5. **Instituto Español Nacional de Estadística**. <http://www.ine.es/>
6. **Yetkin E**, Waltenberger J. **Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis**. Int J Cardiol. 2009;135:4-13.
7. **Otto CM**, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. **Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome**. Circulation. 1997;95:2262–70.

8. **Rosenhek R**, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. **Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis.** N Engl J Med. 2000;343:611–7.
9. **Pellikka PA**, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. **Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up.** Circulation. 2005;111: 3290–5.
10. **Rosenhek R**, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. **Natural history of very severe aortic stenosis.** Circulation. 2010;121:151–6.
11. **Otto CM.** **Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process.** Eur Heart J. 2009;30:1940–2
12. **Nishimura RA**, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Guyton RA, et al. 2014 **AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** J Am Coll Cardiol. 2014;63:e57–185.
13. **Pibarot P**, Dumesnil JG. **Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction.** J Am Coll Cardiol. 2012;60: 1845–53.
14. **Ozkan A.** **Low gradient «severe» aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction.** Cardiovasc Diagn Ther. 2012;2:19–27.
15. **Lancellotti P.** **Grading aortic stenosis severity when the flow modifies the gradient-valve area correlation.** Cardiovasc Diagn Ther. 2012;2:6–9.
16. **Ng AC**, Delgado V, Van der Kley F, Shanks M, Van de Veire NR, Bertini M, et al. **Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after trans-catheter aortic valve implantation by 2-and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography.** Circ Cardiovasc Imaging. 2010;3:94–102.
17. **Ricardo Ronderos.** **Ecocardiografía tridimensional. Cómo entenderla. Cómo utilizarla. Cómo realizarla.** Ediciones Journal. 2016

18. **Kamperidis V**, Van Rosendael PJ, Katsanos S, Van der Kley F, Regeer M, Al Amri I, et al. **Low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: reclassification of severity by fusion of Doppler and computed tomographic data.** Eur Heart J. 2015;36:2087–9
19. **Lang R Badano LP**, Tsang W et al. **EAE/ASE Recommendations for image acquisition and display using Three Dimensional Echocardiography.** J Am Soc Echocardiogr 2012; 25:3-46
20. **Cueff C**, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, et al. **Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction.** Heart. 2011;97:721–6
21. **Clavel MA**, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. **The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study.** J Am Coll Cardiol. 2013;62:2329–38
22. **Schwarz F**, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. **The effect of aortic valve replacement on survival.** Circulation. 1982;66:1105–10.
23. **Gummert JF**, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Beyersdorf F. **Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery.** Thorac Cardiovasc Surg. 2010;58:379–86.
24. **Bridgewater B**, Keogh B, Kinsman R, Walton P. **The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain & Ireland, 6th national adult cardiac surgical database report; demonstrating quality.** Henley-on-Thames, UK: Dendrite Clinical Systems Ltd 2009; ISBN 1-903968-23-2.
25. **Tissot CM**, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, Iung B, Dilly MP, Juliard JM, Lepage L, Detaint D, Messika-Zeitoun D, Nataf P, Vahanian A. **Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era.** EuroIntervention. 2011;7:49–56.

26. **Cribier A**, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. **Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description**. Circulation. 2002; 106:3006–3008
27. **Holmes DR**, Mack MJ. **Uncertainty and possible subclinical valve leaflet thrombosis**. N Engl J Med. 2015;373:2080–2.
28. **Hahn RT**, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. **Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves)**. J Am Coll Cardiol. 2013;61:2514-21.
29. **Leon MB**, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; **PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery**. N Engl J Med. 2010;363: 1597–607.
30. **Ludman PF**, Moat N, De Belder MA, Blackman DJ, Duncan A, Banya W, et al. **Transcatheter aortic valve implantation in the UK: Temporal trends, predictors of outcome and 6 year follow up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012**. Circulation. 2015;131:1181–90.
31. **Eltchaninoff H**, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Iung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavie A, Gueret P; **FRANCE Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry**. Eur Heart J. 2011;32:191–7.
32. **Zahn R**, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J; **The German transcatheter aortic valve interventions: registry investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry**. Eur Heart J. 2011;32:198–204.

33. **Ussia GP**, Barbanti M, Petronio AS, Tarantini G, Etti F, Colombo A, et al. **Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis**. Eur Heart J. 2012;33:969-76.
34. **Muñoz-García AJ**, Del Valle R, Trillo-Nouche R, Elízaga J, Gimeno F, Hernández-Antolín R, et al. **The Ibero-American transcatheter aortic valve implantation registry with the CoreValve prosthesis. Early and long-term results**. Int J Cardiol. 2013;169:359-65.
35. **Linke A**, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. **Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study**. Eur Heart J. 2014;35:2672-84.
36. **Thomas M**, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Colombo A, Lange R, Schwarz RR, Wendler O. **One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve**. Circulation. 2011;124:425-33.
37. **Adams DH**, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. **Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis**. N Engl J Med. 2014;370:1790-8.
38. **Leon MB**, Smith CR, Mack MJ, et al., on behalf of the PARTNER 2 Investigators. **Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients**. N Engl J Med 2016
39. **Mack, Michael J**, Akin, Jodi et al. **5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial**. The Lancet , Volume 385 , Issue 9986 , 2477 - 2484
40. **Kapadia, Samir R**, Akin, Jodi J et al. **5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial**. The Lancet , Volume 385 , Issue 9986 , 2485 - 2491

41. **Piazza N**, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, Ramondo A, Ussia G, enaweser P, Windecker S, Laborde JC, De Jaegere P, Serruys PW. **Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval.** EuroIntervention. 2008;4:242–9.
42. **Tamburino C**, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napolitano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. **Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis.** Circulation. 2011;123:299–308.
43. **Rodes-Cabau J**, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson MD, Lichtenstein SV, Nietlispach F, Doyle D, DeLarochelliere R, Teoh K, Chu V, Dancea A, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Horlick E. **Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience.** J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1080–90.
44. **Buellesfeld L**, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, Labinaz M, den Heijer P, Mullen M, Tymchak W, Windecker S, Mueller R, Grube E. **Two-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis.** J Am Coll Cardiol. 2011;57: 1650–7.
45. **Bax JJ**, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R, et al. **Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation.** Eur Heart J. 2014;35:2639–54.
46. **Bruschi G**, De Marco F, Botta L, Cannata A, Oreglia J, Colombo P, et al. **Direct aortic access for transcatheter self-expanding aortic bioprosthetic valves implantation.** Ann Thorac Surg. 2012;94:497–503.
47. **Bapat VN**, Attia RQ, Thomas M. **Distribution of calcium in the ascending aorta in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation and its relevance to the transaortic approach.** JACC Cardiovasc Interv. 2012;5:470–6.

48. **Ludman PF**, Moat N, De Belder MA, Blackman DJ, Duncan A, Banya W, et al. **Transcatheter aortic valve implantation in the UK: Temporal trends, predictors of outcome and 6 year follow up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012.** *Circulation*. 2015;131:1181–90.
49. **Gilard M**, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. **Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients.** *N Engl J Med*. 2012;366:1705–15.
50. **Holmes DR**, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, et al. **Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement.** *JAMA*. 2015;313:1019–28.
51. **Bax JJ**, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R, et al. **Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 1: patient selection and treatment strategy for transcatheter aortic valve implantation.** *Eur Heart J*. 2014;35:2627–38.
52. **Holmes Jr DR**, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. **2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement.** *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1200–54.
53. **Doddamani S**, Grushko MJ, Makaryus AN, Jain VR, Bello R, Friedman MA, Ostfeld RJ, Malhotra D, Boxt LM, Haramati L, Spevack DM. **Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT.** *Int J Cardio-vasc Imaging* 2009;25:175–181
54. **Tamborini G**, Fusini L, Gripari P, Muratori M, Cefalu C, Maffessanti F, et al. **Feasibility and accuracy of 3DTEE versus CT for the evaluation of aortic valve annulus to left main ostium distance before transcatheter aortic valve implantation.** *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:579–88
55. **Schmidkonz C**, Marwan M, Klinghammer L, Mitschke M, Schuhbaeck A, Arnold M, et al. **Interobserver variability of CT angiography for evaluation of aortic annulus dimensions prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI).** *Eur J Radiol*. 2014;83:1672-8

56. **Zamorano Jose Luis. Imaging to select and guide transcatheter aortic valve implantation.** European Heart Journal (2014) 35, 1578–1587
57. **Binder RK, Leipsic J, Wood D, Moore T, Toggweiler S, Willson A, et al. Prediction of optimal deployment projection for transcatheter aortic valve replacement: angiographic 3-dimensional reconstruction of the aortic root versus multidetector computed tomography.** Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:247-52.
58. **Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document.** J Am Coll Cardiol. 2012;60:1438-54
59. **Tomaz Podlesnikara y Victoria Delgado. Sustitución percutánea de válvula aórtica: ventajas y limitaciones de diferentes técnicas de imagen cardiaca.** Rev Esp Cardiol. 2016;69(3):310–321
60. **García Fernández, Hernández R, Macaya Miguel C, Iñiguez Romo A, Serra Peñaranda A. Implantación transcatéter de prótesis valvular aórtica (situación actual, novedades tecnológicas y perspectivas clínicas). Resultados del Registro Edwards de implantación transfemoral en España.** Rev Esp Cardiol Supl. 2010;10(C):30-9.
61. **Avanzas P, Muñoz-García AJ, Segura J, Pan M, Alonso-Briales JH, Lozano I, et al. Implante percutáneo de la prótesis valvular aórtica autoexpandible Core-Valve® en pacientes con estenosis aórtica severa: experiencia inicial en España.** Rev Esp Cardiol. 2010;63:141-8.
62. **Moat NE, Ludman P, De Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry.** J Am Coll Cardiol. 2011;58:2130-8.
63. **Hernández-Antolín RA, García E, Sandoval S, Almería C, Cuadrado A, Serrano J, et al. Resultados de un programa mixto de implantación de prótesis aórtica por vía transfemoral con los dispositivos de Edwards y CoreValve.** Rev Esp Cardiol. 2011;64:35-42.

64. **Sabaté M**, Canovas S, García E, Hernández Antolín R, Maroto L, Hernández JM, et al. **Predictores de mortalidad hospitalaria y a medio plazo tras el reemplazo valvular aórtico transcáteter: datos del registro nacional TAVI 2010-2011.** Rev Esp Cardiol. 2013;66:949-58.
65. **D'Onofrio A**, Salizzoni S, Agrifoglio M, Cota L, Luzi G, Tartara PM, et al. **Medium term outcomes of transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation.** Ann Thorac Surg. 2013;96:830-6
66. **Kodali SK**, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al, PARTNER Trial Investigators. **Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement.** N Engl J Med. 2012;366:1686-95.
67. **Makkar RR**, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al, PARTNER Trial Investigators. **Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis.** N Engl J Med. 2012;366:1696-704
68. **E. Gutiérrez et al.** **Se están controlando las complicaciones?** Rev Esp Cardiología 2015;15 (C) :36-43
69. **Sabaté M**, Cánovas S, García E, Hernández Antolín R, Maroto L, Hernández JM, et al. **Predictores de mortalidad hospitalaria y a medio plazo tras el reemplazo valvular aórtico transcáteter: datos del registro nacional TAVI 2010-2011.** Rev Esp Cardiol. 2013;66:949-58.
70. **Moat NE**, Ludman P, De Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. **Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry.** J Am Coll Cardiol. 2011;58:2130-8.
71. **Athappan G**, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. **Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: Meta-analysis and systematic review of literature.** J Am Coll Cardiol. 2013;61:1585-95.

72. **Van Belle E**, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Iung B, Dallongeville J, et al. **Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: Analysis of predictors and impact on long-term mortality: Insights from the FRANCE2 registry.** *Circulation*. 2014;129:1415-27.
73. **Abdel-Wahab M**, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, et al. **Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: Incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry.** *Heart*. 2011;97:899-906.
74. **Leon MB**, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. **Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: A consensus report from The Valve Academic Research Consortium.** *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:253-69.
75. **Sinning JM**, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguan-go SJ, Scheer AC, et al. **Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation.** *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1134-41.
76. **Smith CR**, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. **Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients.** *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98
77. **O'Sullivan KE**, Gough A, Segurado R, Barry M, Sugrue D, Hurley J. **Is valve choice a significant determinant of paravalvular leak post-transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis.** *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:826-33
78. **Rodríguez-Olivares R**, et al. **Diferencias en geometría entre válvulas percutáneas expandibles con balón y autoexpandibles y su relación con la insuficiencia aórtica.** *Rev Esp Cardiol*. 2015
79. **Seiffert M**, Fujita B, Avanesov M, Lunau C, Schon G, Conradi L, et al. **Device landing zone calcification and its impact on residual regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with different devices.** *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015.

80. **Lemos PA**, Saia F, Mariani J, Marrozzini C, Filho AE, Kajita LJ, et al. **Residual aortic regurgitation is a major determinant of late mortality after transcatheter aortic valve implantation.** Int J Cardiol. 2012;157:288-9.
81. **Kodali SK**, Williams MR, Smith CR, et al., for the PARTNER Trial Investigators. **Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement.** N Engl J Med 2012;366:1686–95.
82. **Bloomfield GS**, Gillam LD, Hahn RT, Kapadia S, Leipsic J, Lerakis S, et al. **A practical guide to multimodality imaging of transcatheter aortic valve replacement.** JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5:441-55.
83. **Altiok E**, Frick M, Meyer CG, Al Ateah G, Napp A, Kirschfink A, et al. **Comparison of two- and three-dimensional transthoracic echocardiography to cardiac magnetic resonance imaging for assessment of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation.** Am J Cardiol. 2014;113:1859-66.
84. **Marwan M**, Achenbach S, Ensminger SM, et al. **CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients.** Int J Cardiovasc Imaging 2013; 29:1191–8.
85. **Haensig M**, Lehmkuhl L, Rastan AJ, et al. **Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation.** Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:1234–40
86. **Marwan M**, Achenbach S, Ensminger SM, et al. **CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients.** Int J Cardiovasc Imaging 2013 29:1191–8
87. **Sinning JM**, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, GhanemA, Bence J, et al. **Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement.** J Am Coll Cardiol 2013;62:11-20.
88. **Di Martino LFM**, Vletter WB, Ren B, et al. **Prediction of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve implantation. The International Journal of Cardiovascular Imaging.** 2015;31(7):1461-1468

89. **Yared K.**, Garcia-Camarero, T., Fernandez-Friera, L., Llano, M., Durst, R., Reddy, A.A. et al, **Impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: results from the REVIVAL trial.** JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5:469–477.
90. **Schultz CJ**, Tzikas A, Moelker A, et al. **Correlates on MSCT of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using the Medtronic CoreValve prosthesis.** Catheter Cardiovasc Interv 2011;78:446–55.
91. **Wong DTL**, Bertaso AG, Liew GYH et al. **Relationship of aortic annular eccentricity and paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation with CoreValve.** 2013. J InvasiveCardiol 25:190–195
92. **Schultz CJ**, Tzikas A, Moelker A et al. **Correlates on MSCT of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using the medtronic corevalve prosthesis.** 2010. Catheter Cardiovasc Interv.
93. **Takagi K**, Latib A, Al-Lamee R et al. **Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after corevalve implantation and the impact of postdilatation.** 2011. Catheter Cardiovasc Interv.
94. **Sherif M. A**, Abdel-wahab, M, & Stocker, B. et. al. **Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic Core-Valve bioprosthesis.** JACC 2010. 56, 1623-9.
95. **Abdel-Wahab M**, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tolg R, et al. **Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOISE randomized clinical trial.** JAMA. 2014; 311:1503-14
96. **Detaint D.**, Lepage, L., Himbert, D., Brochet, E., Messika-Zeitoun, D., lung, B. et al, **Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence.** JACC Cardiovasc Interv. 2009;2:821–827.
97. **Delgado V**, Ng, A.C., van de Veire, N.R., van der Kley, F., Schuijf, J.D., Tops, L.F. et al, **Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function.** Eur Heart J. 2010;31:1114–1123

98. **Feuchtner G**, Plank F, Bartel T, et al. **Prediction of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation by computed tomography: value of aortic valve and annular calcification.** Ann Thorac Surg 2013; 96:1574–80
99. **Gonçalves A.**, Almeria, C., Marcos-Alberca, P., Feltes, G., Hernández-Antolín, R., Rodríguez, E. et al, **Three-dimensional echocardiography in paravalvular aortic regurgitation assessment after transcatheter aortic valve implantation.** J Am Soc Echocardiogr. 2012;25:47–55.
100. **Hahn R.T.**, Khalique, O., Williams, M.R., Koss, E., Paradis, J.M., Daneault, B. et al, **Predicting paravalvular regurgitation following transcatheter valve replacement: utility of a novel method for three-dimensional echocardiographic measurements of the aortic annulus.** J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:1043–1052.
101. **García-Martín A**, Lázaro-Rivera C, Fernández-Golfín C, Salido-Tahoces L, Moya-Mur JL, Jiménez-Nacher JJ et al. **Accuracy and reproducibility of novel echocardiographic three-dimensional automated software for the assessment of the aortic root in candidates for transcatheter aortic valve replacement.** Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 Aug 27
102. **Santos N**, de Agustin JA, Almeria C, et al. **Prosthesis/annulus discongruence assessed by three-dimensional transoesophageal echocardiography: a predictor of significant paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation.** Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012;13:931–7.
103. **Khalique OK**, Kodali SK, Paradis JM, et al. **Aortic annular sizing using a novel 3-dimensional echocardiographic method: use and comparison with cardiac computed tomography.** Circ Cardiovasc Imaging 2014;7:155–63
104. **Latib A**, Maisano F, Colombo A, Klugmann S, Low R, Smith T, et al. **Transcatheter aortic valve implantation of the direct flow medical aortic valve with minimal or no contrast.** Cardiovasc Revasc Med. 2014;15:252-7.
105. **Gooley R**, Lockwood S, Antonis P, Meredith IT. **The Sadra Lotus valve system: A fully repositionable, retrievable prosthesis.** Minerva Cardioangiol. 2013;61:45-52.

106. **Sinning JM**, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, et al. **Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement.** J Am Coll Cardiol. 2013;62:11-20.
107. **Ussia GP**, Barbanti M, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. **The valve-in-valve technique for treatment of aortic bioprosthesis malposition: an analysis of incidence and 1-year clinical outcomes from the Italian CoreValve registry.** J Am Coll Cardiol. 2011;57:1062-8.
108. **Gerckens U**, Latsios G, Mueller R, Buellesfeld L, John D, Yuecel S, et al. **Procedural and mid-term results in patients with aortic stenosis treated with implantation of 2 (in-series) CoreValve prostheses in 1 procedure.** JACC Cardiovasc Interv. 2010;3:244-50.
109. **Ewe SH**, Ng AC, Schuijf JD, et al. **Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation.** Am J Cardiol 2011;108:1470-7.
110. **Haensig M**, Lehmkuhl L, Rastan AJ, et al. **Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation.** Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:1234-40. Discussion 1240-1.
111. **Leber AW**, Kasel M, Ischinger T, et al. **Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the CoreValve revalving system.** Int J Cardiol 2013;166:652-
112. **Khalique OK**, Hahn RT, Gada H, Nazif TM, Vahl TP, George I et al. **Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement.** JACC Cardiovasc Interv 2014;7:885-94
113. **Kris Gillis**, Gezim Bala, Bram Roosens, Isabel Remory, Sophie Hernot, Steven Droogmans, Bernard Cosyns. **Quantification of Calcium Amount in a New Experimental Model: A Comparison between Ultrasound and Computed Tomography.** PLOS ONE. 2016 Feb 9;11(2): e0148904. DOI: 10.1371/journal.pone.0148904

114. **John D.**, Buellfeld, L., Yucel, S., Mueller, R., Latsios, G., Beucher, H. et al, **Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis.** JACC Cardiovasc Interv. 2010;3:233–243.
115. **Staubach S**, Franke J, Gerckens U et al. **Impact of aortic valve calcification on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: results from the prospective multicenter German TAVI registry.** 2013. Catheter Cardiovasc Interv 81:348–355.
116. **Schultz CJ**, Rossi A, van Mieghem N et al. **Aortic annulus dimensions and leaflet calcification from contrast MSCT predict the need for balloon post-dilatation after TAVI with the Medtronic CoreValve prosthesis.** 2011. EuroInterv J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol 7:564–572.
117. **Mihara Hirotugu** et al. **Impact of Device Landing Zone Calcification on Paravalvular Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Real-Time Three-Dimensional Transesophageal Echocardiographic Study.** Journal of the American Society of Echocardiography. 2015 , Volume 28 , Issue 4, 404 - 414
118. **Jilaihawi H.**, Makkar, R.R., Kashif, M., Okuyama, K., Chakravarty, T., Shio-ta, T. et al, **A revised methodology for aortic-valvar complex calcium quantification for transcatheter aortic valve implantation.** Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15:1324–1332.
119. **Koos R.**, Mahnken, A.H., Dohmen, G., Brehmer, K., Günther, R.W., Autschbach, R. et al, **Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation.** Int J Cardiol. 2011;150:142–145.
120. **Feuchtner G.**, Plank, F., Bartel, T., Mueller, S., Leipsic, J., Schachner, T. et al, **Prediction of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation by computed tomography: value of aortic valve and annular calcification.** Ann Thorac Surg. 2013;96:1574–1580.

121. **Azzalini L.**, Ghoshhajra, B.B., Elmariah, S., Passeri, J.J., Inglessis, I., Palacios, I.F. et al, **The aortic valve calcium nodule score (AVCNS) independently predicts paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement (TAVR).** J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014;8:131–140.
122. **Haensig M.**, Lehmkuhl, L., Rastan, A.J., Kempfert, J., Mukherjee, C., Gutberlet, M. et al, **Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation.** Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41:1234–1240 (discussion 40-1).
123. **Marwan M.**, Achenbach, S., Ensminger, S.M., Pflederer, T., Ropers, D., Ludwig, J. et al, **CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients.** Int J Cardiovasc Imaging. 2013;29:1191–1198
124. **Wood DA**, Tops LF, Mayo JR, et al. **Role of multislice computed tomography in transcatheter aortic valve replacement.** Am J Cardiol 2009;103:1295-301
125. **Roberto M. Lang et al.** **Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular.** J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1
126. **Fried LP**, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. **Frailty in older adults: evidence for a phenotype.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56:M146-56.
127. **Dvir D**, Lavi I, Eltchaninoff H, et al. **Multicenter evaluation of Edwards SAPIEN positioning during transcatheter aortic valve implantation with correlates for device movement during final deployment.** J Am Coll Cardiol Interv 2012;5:563–70.
128. **Blanke, Philipp et al** **Oversizing in transcatheter aortic valve replacement, a commonly used term but a poorly understood one: Dependency on definition and geometrical measurements** Journal of Cardiovascular Computed Tomography , Volume 8 , Issue 1 , 67 – 76

129. **Achenbach, Stephan et al.** SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* , Volume 6 , Issue 6 , 366 – 380
130. **A. Willson et al.** 3-Dimensional Aortic Annular Assessment by Multidetector Computed Tomography Predicts Moderate or Severe Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement *JACC* 2012, Volúmen 59, Número 14, Pages 1287-1294,
131. **Pibarot P et al.** **State-of-the-art article: low-flow, low-gradient, aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction.** *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1845-53
132. **Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R.** **Extent and distribution of calcification of both the aortic annulus and the left ventricular outflow tract predict aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement.** *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–32.
133. **Messika-Zeitoun D, Aubry M-C, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF et al.** **Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography.** *Circulation* 2004;110:356–62.
134. **Ohnesorge B, Flohr T, Fischbach R, Kopp AF, Knez A, Schröder S, Schöpf UJ, Crispin A, Klotz E, Reiser MF, Becker CR.** **Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examinations with retrospectively ECG-gated multisec-tion spiral CT.** *Eur Radiol* 2002; 12:1532–1540.
135. **Lehmkuhl L, et al.** **Interindividual variance and cardiac cycle dependency of aortic root dimensions and shape as assessed by ECG-gated multi-slice computed tomography in patients with severe aortic stenosis prior to transcatheter aortic valve implantation: is it crucial for correct sizing?** *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29:693-703.
136. **Yousry M, Rickenlund A, Petrini J, Gustavsson T, Prah U, Liska J, et al.** **Real-time imaging required for optimal echocardiographic assessment of aortic valve calcification.** *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32:470-5.

137. **Gripari P, Ewe SH, Fusini L, Muratori M, Ng AC, Cefalu C, et al. Intraoperative 2D and 3D transoesophageal echocardiographic predictors of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation.** Heart 2012;98: 1229-36.
138. **Colli A, D'Amico R, Kempfert J, Borger MA, Mohr FW, Walther T. Transoesophageal echocardiographic scoring for transcatheter aortic valve implantation: impact of aortic cusp calcification on postoperative aortic regurgitation.** J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142:1229-35.
139. **Nombela-Franco L et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve.** JACC Cardiovasc Interv. 2012 May;5(5):499-512.
140. **K. Takagi et al. Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation.** Catheter Cardiovasc Interv, 78 (2011), pp. 432–443
141. **Barbanti M et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement.** Circulation. 2013 Jul ;128(3):244-53.
142. **Søndergaard L et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial.** Circ Cardiovasc Interv. 2016 Jun;9(6).

ANEXO ESTADÍSTICO

Anexo I

- VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR
DE LA ESCALA ETE 3D LIVE.

Tabla 1 Concordancia entre observadores de la cuantificación del nivel de Calcio TSVI mediante ETE 3D						
ETE 3D			Calcio TSVI Primer Observador			
			No aumento de la ecogenicidad	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Total
Calcio TSVI Segundo Observador	No aumento de la ecogenicidad	Recuento % del total	54 62,8%	2 2,3%	0 0,0%	56 65,1%
	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Recuento % del total	7 8,1%	20 23,3%	1 1,2%	28 32,6%
	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Recuento % del total	0 0,0%	1 1,2%	0 0,0%	1 1,2%
	Aumento ecogenicidad con sombra total	Recuento % del total	0 0,0%	1 1,2%	0 0,0%	1 1,2%
	Total	Recuento % del total	61 70,9%	24 27,9%	1 1,2%	86 100,0%

Tabla 2 Concordancia entre observadores de la cuantificación del nivel de Calcio en Anillo SCD mediante ETE 3D

ETE 3D			Calcio Anillo SCD Primer Observador				
			No aumento de la ecogenicidad	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Aumento ecogenicidad con sombra total	Total
Calcio Anillo SCD Segundo Observador	No aumento de la ecogenicidad	Recuento % del total	65 75,6%	1 1,2%	0 0,0%	0 0,0%	66 76,7%
	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Recuento % del total	10 11,6%	6 7,0%	0 0,0%	0 0,0%	16 18,6%
	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	1 1,2%	0 0,0%	1 1,2%
	Aumento ecogenicidad con sombra total	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 3,5%	3 3,5%
	Total	Recuento % del total	75 87,2%	7 8,1%	1 1,2%	3 3,5%	86 100,0%

Tabla 3 Concordancia entre observadores de la cuantificación del nivel de Calcio en Anillo SCI mediante ETE 3D

ETE 3D			Calcio Anillo SCI Primer Observador				
			No aumento de la ecogenicidad	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Aumento ecogenicidad con sombra total	Total
Calcio Anillo SCI Segundo Observador	No aumento de la ecogenicidad	Recuento % del total	59 68,6%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	59 68,6%
	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Recuento % del total	3 3,5%	13 15,1%	1 1,2%	0 0,0%	17 19,8%
	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	5 5,8%	0 0,0%	5 5,8%
	Aumento ecogenicidad con sombra total	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 5,8%	5 5,8%
	Total	Recuento % del total	62 72,1%	13 15,1%	6 7,0%	5 5,8%	86 100,0%

Tabla 4 Concordancia entre observadores de la cuantificación del nivel de Calcio en anillo SNC mediante ETE 3D

ETE 3D			Calcio Anillo SNC Primer Observador				
			No aumento de la ecogenicidad	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Aumento ecogenicidad con sombra total	Total
Calcio Anillo SNC Segundo Observador	No aumento de la ecogenicidad	Recuento % del total	50 58,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	50 58,1%
	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Recuento % del total	4 4,7%	15 17,4%	0 0,0%	0 0,0%	19 22,1%
	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Recuento % del total	1 1,2%	1 1,2%	12 14,0%	1 1,2%	15 17,4%
	Aumento ecogenicidad con sombra total	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	1 1,2%	1 1,2%	2 2,3%
	Total	Recuento % del total	55 64,0%	16 18,6%	13 15,1%	2 2,3%	86 100,0%

Tabla 5 Concordancia entre observadores de la cuantificación del nivel de Calcio Sinusal SCD mediante ETE 3D

ETE 3D			Calcio Sinusal SCD Primer Observador				
			No aumento de la ecogenicidad	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Aumento ecogenicidad con sombra total	Total
Calcio Sinusal SCD Segundo Observador	No aumento de la ecogenicidad	Recuento % del total	61 70,9%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	61 70,9%
	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Recuento % del total	5 5,8%	10 11,6%	0 0,0%	0 0,0%	15 17,4%
	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Recuento % del total	0 0,0%	1 1,2%	4 4,7%	0 0,0%	5 5,8%
	Aumento ecogenicidad con sombra total	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	2 2,3%	3 3,5%	5 5,8%
	Total	Recuento % del total	66 76,7%	11 12,8%	6 7,0%	3 3,5%	86 100,0%

Tabla 6 Concordancia entre observadores de la cuantificación del nivel de Calcio en Sinusal SCI mediante ETE 3D

ETE 3D			Calcio Sinusal SCI Primer Observador				
			No aumento de la ecogenicidad	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Aumento ecogenicidad con sombra total	Total
Calcio Sinusal SCI Segundo Observador	No aumento de la ecogenicidad	Recuento % del total	49 57,0%	2 2,3%	0 0,0%	0 0,0%	51 59,3%
	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Recuento % del total	5 5,8%	3 3,5%	0 0,0%	0 0,0%	8 9,3%
	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	16 18,6%	1 1,2%	17 19,8%
	Aumento ecogenicidad con sombra total	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	10 11,6%	10 11,6%
	Total	Recuento % del total	54 62,8%	5 5,8%	16 18,6%	11 12,8%	86 100,0%

Tabla 7 Concordancia entre observadores de la cuantificación del nivel de Calcio en sinusal SNC mediante ETE 3D

ETE 3D			Calcio Sinusal SNC Primer Observador				
			No aumento de la ecogenicidad	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Aumento ecogenicidad con sombra total	Total
Calcio Sinusal SNC Segundo Observador	No aumento de la ecogenicidad	Recuento % del total	49 57,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	49 57,0%
	Aumento ecogenicidad sin sombra acústica	Recuento % del total	2 2,3%	4 4,7%	1 1,2%	0 0,0%	7 8,1%
	Aumento ecogenicidad con sombra parcial	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	16 18,6%	0 0,0%	16 18,6%
	Aumento ecogenicidad con sombra total	Recuento % del total	0 0,0%	0 0,0%	2 2,3%	12 14,0%	14 16,3%
	Total	Recuento % del total	51 59,3%	4 4,7%	19 22,1%	12 14,0%	86 100,0%

Anexo 2

• Métodos BIPLLOT

Los métodos Biplot¹¹ son técnicas de representación en baja dimensión de una matriz de datos en grandes dimensiones, a través de unas nuevas variables latentes (calculadas como una combinación lineal de las variables originales) que conlleven la menor pérdida de información posible. Estos presentan, de manera conjunta, individuos y variables en un mismo gráfico interpretable. El HJ-Biplot² es una técnica que recoge las ideas de los métodos biplot de Gabriel (1971), así como del análisis de correspondencias, con el objetivo principal de representar en el gráfico filas y columnas de la matriz, con buena calidad de representación.

El software empleado para la representación simultánea de individuos y variables a través de un HJ-Biplot es el MultBiplot³.

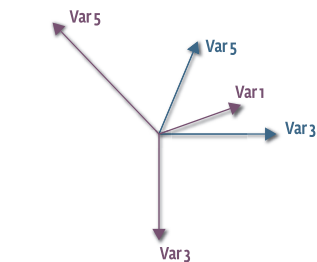
Interpretación del HJ-Biplot

¹ Gabriel, K. (1971). The biplot graphic display of matrices with application to principal component analysis. *Biometrika*.

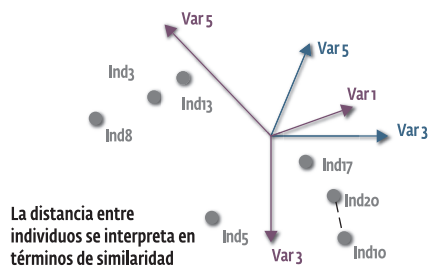
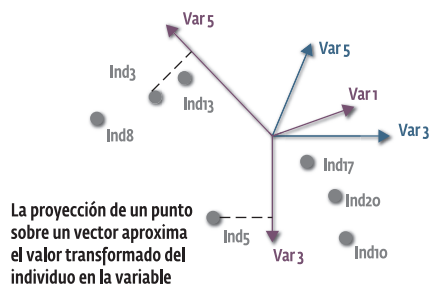
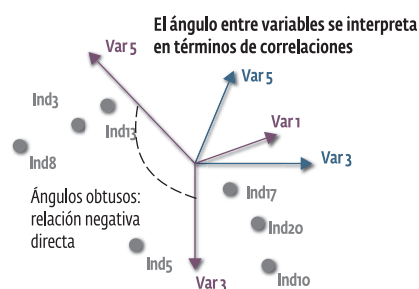
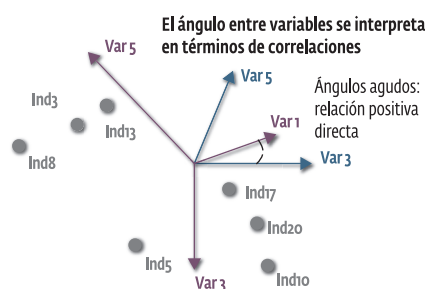
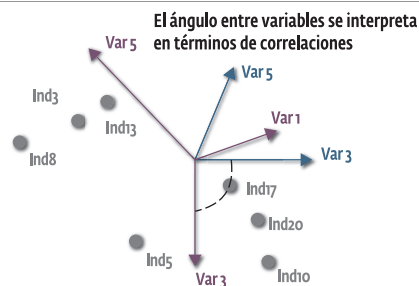
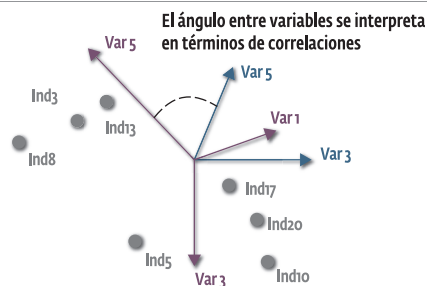
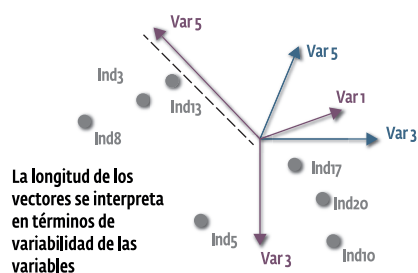
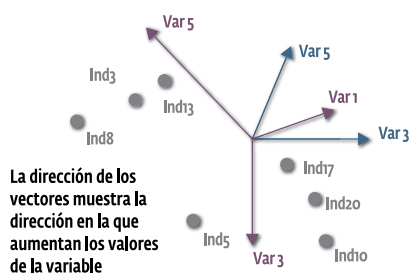
² Galindo Villardón, P. (1986). An alternative for simultaneous representation: HJ-Biplot. *Questiú: Quaderns d'Estadística, Sistemes, Informàtica i Investigació Operativa*.

³ Vicente Villardón, J.L. (2010). MULTBIPLLOT: A package for Multivariate analysis using Biplots. Departamento de Estadística. Universidad de Salamanca. (<http://biplot.usal.es/ClassicalBiplot/index.html>)

Las filas de la matriz se representan con puntos



Las columnas de la matriz se representan con vectores





Madrid, 2017